

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 328–340 (1985)

Darstellung und Reaktionen von 2-Acetyl-3-amino-5-hydroxy-2-cyclohexenonen; Benzol-Derivate aus Pyronen¹⁾

Fritz Eiden* und Gertrud Patzelt

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

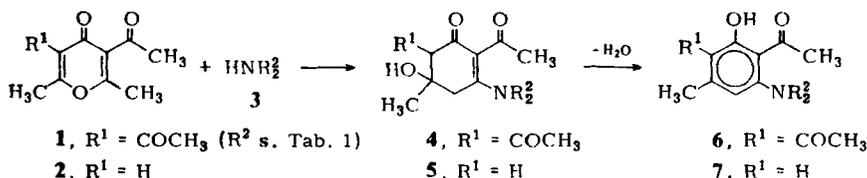
Eingegangen am 28. Dezember 1983

Das 3-Acetylpyron **2** reagiert mit den sek. Aminen **3a–3k** zu den Aminocyclohexenonen **5a–5g** und **8** bzw. den Aminophenolen **7h** und **7i**; Ammoniak und *o*-Phenylendiamin dagegen bilden die Tetrahydropyridinone **11a** und **11b** bzw. das Dihydropyridin **12**. In **5a** läßt sich die Aminogruppe durch Ammoniak, Amine, Aminosäuren bzw. Hydrazin-Derivate austauschen, wobei **14a**, **14c**, **14e–14g** entstehen; mit Benzamidin bzw. Hydrazinen reagiert **5a** zum Tetrahydrochinazolin **21** bzw. den Tetrahydroindazolen **24a** und **24b**. Die Cyclohexenon-Derivate **5**, **8**, **14**, **21** und **24** werden bei Einwirkung von Kaliumhydroxid in Ethanol dehydratisiert, wobei die Phenol-Derivate **7a–7h**, **9**, **15a**, **15c**, **15e** und **15g**, **22**, **25a** und **25b** entstehen.

Synthesis and Reactions of 2-Acetyl-3-amino-5-hydroxy-2-cyclohexenones; Benzene Derivatives from Pyrones

The 3-acetylpyron **2** reacts with the sec. amines **3a–3k** to yield the aminocyclohexenones **5a–5g** and **8** as well as the aminophenols **7h** and **7i**. However, with ammonia and *o*-phenylenediamine the tetrahydropyridinones **11a** and **11b** or the dihydropyridine **12** are formed, resp. The amino group in **5a** can be replaced by reaction with ammonia, amines, amino acids and derivatives of hydrazine to yield **14a**, **14c** and **14e–14g**. With benzamidine or hydrazines, **5a** reacts to the tetrahydroquinazoline **21** or to the tetrahydroindazoles **24a** and **24b**, resp. On treatment with potassium hydroxide/ethanol, the cyclohexenone derivatives **5**, **8**, **14**, **21** and **24** are dehydrated to yield the phenol derivatives **7a–7h**, **9**, **15a**, **15c**, **15e**, **15g**, **22**, **25a** and **25b**.

Das 3,6-Diacetyl-4-pyron **1** läßt sich mit sekundären Aminen **3** ($R^2 = \text{Alkyl}$) in die Diacetylaminophenole **6** überführen²⁾. Unter schonenden Bedingungen kann man die Zwischenprodukte – 3-Amino-2,6-diacetyl-5-hydroxy-5-methyl-2-cyclohexenone (**4**, $R^2 = \text{Alkyl}$) – isolieren³⁾. Diese werden beim Erwärmen oder bei Säurezugabe rasch zu den Benzol-Derivaten **6** dehydratisiert.



Wir haben nun Umsetzungen des *Monoacetylpyrons* **2** mit sekundären Aminen untersucht: Dabei entstehende *Monoacetyl-amino-hydroxy-methyl-cyclohexenone* **5** sollten sich – wegen der im Vergleich zu **4** geringeren Beweglichkeit des Protons in 6-Stellung – weniger leicht in die *Benzol-Derivate* **7** überführen lassen, als die *Diacetyl-Derivate* und sich somit zu Umsetzungen mit Nucleophilen unter Beibehaltung der *Cyclohexenon-Struktur* besser eignen.

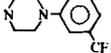
2 läßt sich durch Umsetzung von Acetylaceton mit Diketen darstellen; dabei sind sowohl saure⁴⁾ als auch basische Katalysatoren⁵⁾ empfohlen worden. Nach Überprüfung der Verfahren haben wir die schwefelsäurekatalysierte Umsetzung von Acetylaceton mit Diketen vorgezogen, wobei man das 2,6-Dimethyl-3-acetyl-4-pyron (**2**) in etwa 20proz. Ausbeute erhält.

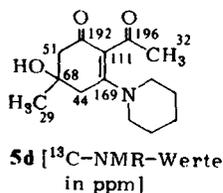
Synthese der 2-Acetyl-3-amino-5-hydroxy-5-methyl-2-cyclohexenone **5**

2 reagierte mit Piperidin (**3d**) in Ethanol bei Raumtemperatur in sehr guter Ausbeute zu einer farblosen, kristallinen Verbindung, deren Spektren und Analysen zum erwarteten Piperidinocyclohexenon **5d** passen (s. exp. Teil; ¹³C-NMR-Werte s. Formel **5d**).

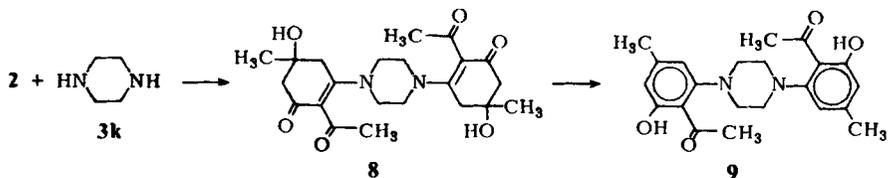
In gleicher Weise setzte sich **2**, wie in der Tab. angegeben, mit den Aminen **3a–3c** und **3e–3g** unter Bildung von **5a–5c** und **5e–5g** um. Die Ausbeuten waren bei Einsatz von Aminen mit längeren Ketten erheblich schlechter.

Tab.: Reaktion von **2** mit **3** unter Bildung von **5**
sowie Dehydratisierung zu **7**.

NR ₂ ²	5	7	NR ₂ ²	5	7
N(CH ₃) ₂	a	a		f	f
N(C ₂ H ₅) ₂	b	b		g	g
	c	c		–	h
	d	d		–	i
	e	e		–	–



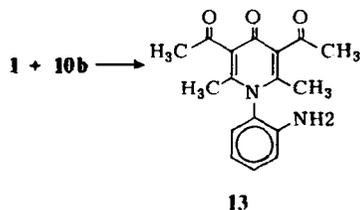
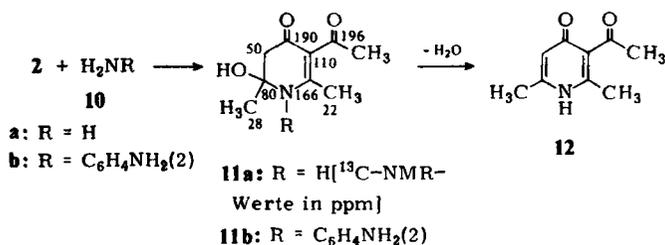
Im Gegensatz zu diesen Reaktionen konnten wir nach Umsetzungen von **2** mit den Piperazin-Derivaten **3h** bzw. **3i** nur die Aminophenol-Derivate **6h** und **6i** isolieren.



Bei der Reaktion von **2** mit unsubstituiertem Piperazin (**3k**) entstand das N,N'-disubstituierte Produkt **8**. Umsetzungen von **2** mit primären Aminen wie Methylamin,

Benzylamin oder Anilin führten zu nicht identifizierbaren Gemischen. Bei der Reaktion von **2** mit Ammoniak (**10a**) in Ethanol bei Raumtemperatur fiel jedoch in sehr guter Ausbeute eine farblose Substanz aus, deren Spektren gut zum Tetrahydropyridinon-Derivat **11a** passen [$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3/\text{d}_6\text{-DMSO): } \delta \text{ (ppm) = 1.53 (3H), 2.28 (6H), 2.51 (2H) sowie 5.80 und 8.66-8.80 (je 1H und H/D-Austausch); } ^{13}\text{C-Spektrum (d}_6\text{-DMSO), ppm-Werte bez. auf TMS, s. Formel 11a}$].

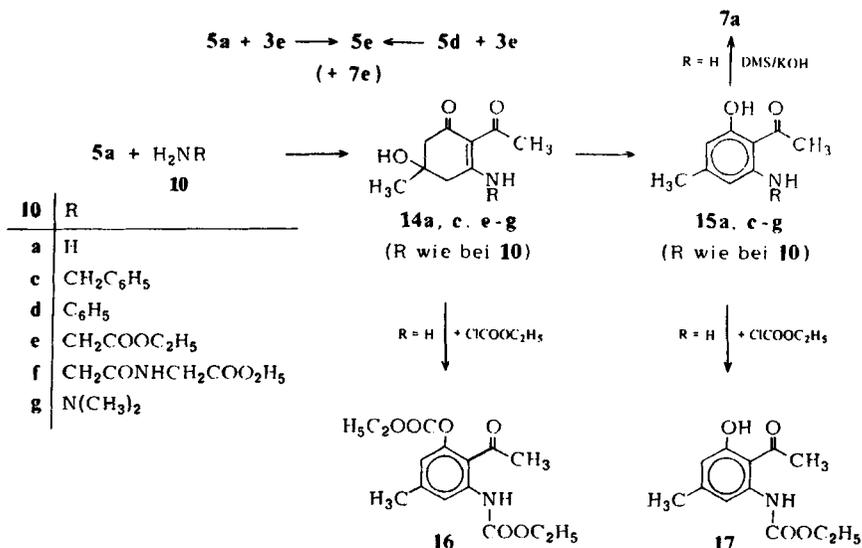
Beim Erwärmen von **11a** in ethanol. Ammoniaklösung löste sich die Substanz wieder auf und es ließ sich, wieder in guter Ausbeute, das Dihydropyridinon-Derivat **12** isolieren, das auch auf anderem Wege darstellbar ist⁶⁾. Mit *o*-Phenylendiamin (**10b**) setzte sich **2** zum *N*-Aminophenyl-Derivat **11b** um. Bei der zum Vergleich durchgeführten Reaktion des Diacetylpyrons **1** mit **10b** erhielten wir nach *sc*-Reinigung ausschließlich das dehydratisierte Pyridon **13** in geringer Menge.



Reaktionen der 2-Acetyl-3-amino-5-hydroxy-5-methyl-2-cyclohexenone **5**

Längeres Erhitzen des Dimethylamino-cyclohexenons **5a** sowie des Piperidino-Derivates **5d** mit Morpholin (**3e**) führte unter Aminaustausch jeweils zum Morpholino-cyclohexenon **5e**; daneben ließ sich das Morpholinobenzol-Derivat **7e** in geringer Menge isolieren.

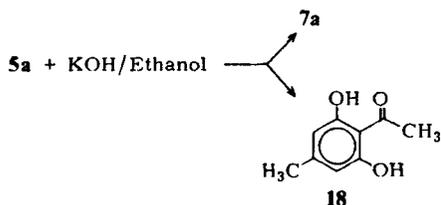
In gleicher Weise gelang es nun auch, durch Umsetzen des Dimethylamino-cyclohexenons **5a** mit Ammoniak (**10a**), Benzylamin (**10c**), den Aminosäuren **10e** und **10f** sowie dem Dimethylhydrazin **10g** die Amino-cyclohexenon-Derivate **14a**, **14c**, **14e-14g** darzustellen. Mit Anilin (**10d**) reagierte **5a**, dem DC zufolge, ebenso; es gelang uns jedoch nur, das durch Wasserabspalten gebildete Phenol **15d** zu isolieren. Beim Behandeln der Aminocyclohexenone **14a**, **14c**, **14e-14g** mit ethanol. Kalilauge entstanden die Aminophenole **15a**, **15c** und **15e**. **14f** und **14g** ließen sich, wie das DC zeigte, ebenfalls dehydratisieren; trotz Vakuumdestillation und Säulenchromatographie gelang es uns aber nicht, die Substanzen **15f** und **15g** rein zu isolieren.

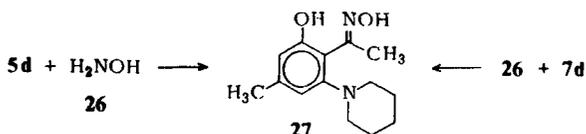


Versuche, das Amino-hydroxyacetophenon **15a** mit Formamidacetal zu einem Chinolin- oder Chromon-Derivat zu cyclisieren, blieben ohne Erfolg. Mit Diazomethan ließ sich **15a** nicht methylieren, mit Dimethylsulfat/Kalilauge entstand das Dimethylamino-Derivat **7a** (neben zwei anderen, nicht identifizierten Methylierungsprodukten). Mit Kohlensäureethylesterchlorid reagierte **15a** unter Bildung des Urethans **17**; das zum Vergleich eingesetzte Aminocyclohexenon **14a** setzte sich bei dieser Reaktion zweimal um und es entstand **16**.

Nach diesen Erfahrungen haben wir auch die Aminocyclohexenone **5a–5g** mit ethanol. Kalilauge behandelt (bei Raumtemperatur oder durch kurzes Erwärmen) und dabei die Phenole **7a–7g** erhalten (s. Tab.); dem DC zufolge verschwindet **5** dabei vollständig und es entsteht meistens nur **7**. Auch andere Dehydratisierungsverfahren (Erhitzen; P₂O₅) sind möglich (s. exp. Teil).

Nach der Dehydratisierung des Dimethylamin-Derivates **5a** ließ sich neben **7a** säulenchromatographisch noch ein zweites Reaktionsprodukt isolieren, das als Resorcin-Derivat **18** identifiziert wurde und dessen Synthese auf anderem Wege beschrieben worden ist⁷⁾. Auch nach längerem Erhitzen von **5a** in stark saurer Lösung waren **7a** und **18** nachweisbar.





Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen, Frau K. Fritsch für die engagierte Mitarbeit beim Experimentieren.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Beckman Acculab 6; *UV-Spektren:* Beckman-Photometer 25; *¹H-NMR-Spektren:* Varian T-60 und A-60, TMS int.; *¹³C-NMR-Spektren:* Bruker WP 80, TMS int.; *MS:* Varian CH 7; *Schmp.:* Büchi 510, Opfer-Schaum, nicht kor.; *SC:* Kieselgel 60 (0.063–0.200 mm), E. Merck, Säulendurchmesser 28 mm; *Präp. Schichtchromatographie:* PSC-Platten Kieselgel 60, F-254, Schichtdicke 2 mm, E. Merck.

A. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 5a–5g und 8

Zu einer Lösung von 1.0 g (6 mmol) **2** in 5 ml Ethanol wurden unter Rühren 6 mmol des Amins gegeben. Dann wurde, wie jeweils angegeben, erhitzt, das Lösungsmittel i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit Aceton gewaschen und umkristallisiert.

2-Acetyl-3-dimethylamino-5-hydroxy-5-methyl-2-cyclohexenon (5a): Aus **2** nach A: Es wurde 15 min bei Raumtemp. mit 5 ml 10proz. Dimethylaminlösung in Ethanol gerührt. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 149°, Ausb. 1.2 g (95 %). C₁₁H₁₇NO₃ (211.3) Ber. C 62.5 H 8.11 N 6.6; Gef. C 62.5 H 7.87 N 6.8 Mol.-Masse 211 (ms). – IR (KBr): 3300, 1620, 1590 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.38 (s, 3H), 2.48 (s, 5H), 2.70 (d, 2H, J = 3Hz), 2.97 (s, 6H).

2-Acetyl-3-diethylamino-5-hydroxy-5-methyl-2-cyclohexenon (5b): Aus **2** und Diethylamin nach A: Es wurde 4 h rückfließend erhitzt. Farblose Kristalle (Aceton), Schmp. 132–133°, Ausb. 0.2 g (15 %). C₁₃H₂₁NO₃ (239.3) Ber. C 65.2 H 8.85 N 5.8; Gef. C 65.1 H 8.81 N 5.5 Mol.-Masse 221 (ms) (M⁺-18). – IR (KBr): 3250, 1640, 1600 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.21 (t, 6H, J = 7Hz), 1.37 (s, 3H), 2.48 (s, 5H), 2.73 (d, 2H, J = 3Hz), 3.32 (q, 4H, J = 7Hz).

2-Acetyl-5-hydroxy-5-methyl-3-(N-methyl-N-2-phenylethylamino)-2-cyclohexenon (5c): Aus **2** und N-Methyl-phenylethylamin nach A: Es wurde 8 h rückfließend erhitzt. Farblose Kristalle aus Ethanol, Schmp. 134°, Ausb. 0.4 g (22 %). C₁₈H₂₃NO₃ (301.4) Ber. C 71.3 H 7.69 N 4.6; Gef. C 71.9 H 7.74 N 4.5 Mol.-Masse 301 (ms). – IR (KBr): 3260, 1620, 1590 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.23 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.5 (s, 5H), 2.87 (s, 4H), 3.56 (d, 2H, J = 6Hz), 7.3 (s, 5H, arom.).

2-Acetyl-5-hydroxy-5-methyl-3-piperidino-cyclohexenon (5d): Aus **2** und Piperidin nach A: Es wurde 40 min rückfließend erhitzt. Farblose Kristalle aus Ethanol, Schmp. 118°, Ausb. 1.4 g (88 %). C₁₄H₂₁NO₃ (251.3) Ber. C 66.9 H 8.42 N 5.6; Gef. C 66.8 H 8.39 N 5.5 Mol.-Masse 251 (ms). – IR (KBr): 3260, 1640 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.40 (s, 3H), 1.50–1.86 (m, 6H), 2.48 (s, 3H), 2.51 (s, 2H), 2.75 (d, 2H, J = 3Hz), 3.06–3.46 (m, 4H), 4.0 (s, br. 1H, H/D-Austausch).

2-Acetyl-5-hydroxy-5-methyl-3-morpholino-2-cyclohexanon (5e): Aus **2** und Morpholin nach A: Es wurde 5 h rückfließend erhitzt. Farblose Kristalle aus Ethanol, Schmp. 190°, Ausb. 1.2 g (80 %). $C_{13}H_{19}NO_4$ (253.3) Ber. C 61.6 H 7.56 N 5.5; Gef. C 61.7 H 7.52 N 5.7 Mol.-Masse 253 (ms). – IR (KBr): 3240, 1625, 1590 cm^{-1} . – 1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 1.33 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 2.72 (d, 2H, J = 3Hz), 3.12–3.45 (m, 4H), 3.65–3.88 (m, 4H).

2-Acetyl-5-hydroxy-5-methyl-3-perhydroazepino-2-cyclohexanon (5f): Aus **2** und Perhydroazepin nach A: Es wurde 5 min bei Raumtemp. ohne Lösungsmittel gerührt; farblose Kristalle aus Ethanol, Schmp. 165°, Ausb. 1.4 g (88 %). $C_{15}H_{23}NO_3$ (265.4) Ber. C 67.9 H 8.74 N 5.3; Gef. C 68.1 H 8.85 N 5.0 Mol.-Masse 265 (ms). – IR (KBr): 3260, 1620, 1590 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.38 (s, 3H), 1.53–1.93 (m, 8H), 2.48 (s, 5H), 2.78 (d, 2H, J = 3Hz), 3.15–3.42 (m, 4H).

2-Acetyl-5-hydroxy-5-methyl-3-(N'-pyrid-2-yl-piperazino)-2-cyclohexanon (5g): Aus **2** und 1-(2-Pyridyl)-piperazin nach A: Es wurde 1 h rückfließend erhitzt. Farblose Kristalle aus Ethanol, Schmp. 169°, Ausb. 1.0 g (50 %). $C_{18}H_{23}N_3O_3$ (329.4) Ber. C 65.6 H 7.04 N 12.8; Gef. C 65.6 H 7.00 N 12.7 Mol.-Masse 329 (ms). – IR (KBr): 3250, 1630, 1600 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.4 (s, 3H), 2.52 (s, 5H), 2.76 (d, 2H, J = 3Hz), 3.37–3.85 (m, 8H), 6.52–6.78 (m, 2H), 7.33–8.21 (m, 2H).

1,4-Bis-(2-acetyl-5-hydroxy-5-methyl-3-oxo-1-hexenyl)-piperazin (8): Aus **2** und 3 mmol Piperazin nach A: Es wurde 2 h rückfließend erhitzt. Farblose Kristalle, die in den üblichen Lösungsmitteln unlöslich sind und sich ab 230° zersetzen, Ausb. 1.5 g (60 %). $C_{22}H_{30}N_2O_6$ (418.5) Ber. C 63.1 H 7.23 N 6.7; Gef. C 62.9 H 7.50 N 7.0 Mol.-Masse 382 (ms) ($M^+ - 36$). – IR (KBr): 3240, 1620, 1590 cm^{-1} . – 1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 1.23 (s, 6H), 3.3 (s, 10H), 2.73 (d, 4H, J = 10Hz), 3.38–3.51 (m, 8H), 4.73 (s, 2H, H/D-Tausch).

5-Acetyl-2,6-dimethyl-2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-on (11a)

Zu 1.0 g (6 mmol) **2** wurden bei Raumtemp. 5 ml 25proz. ethanol. Ammoniaklösung gegeben. Nach 15 min bei 40–50° fielen farblose Kristalle aus, die sofort abgesaugt und mit Wasser und Aceton gewaschen wurden. Schmp. 245°, Ausb. 1.0 g (91 %). $C_9H_{13}NO_3$ (183.2) Gef. C 59.0 H 7.15 N 7.6; Gef. C 59.1 H 7.04 N 7.5 Mol.-Masse 183 (ms). – IR (KBr): 3200, 1610–1620 cm^{-1} .

5-Acetyl-1-(2-aminophenyl)-2,6-dimethyl-2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-on (11b)

1.0 g (6 mmol) **2** ließ man bei Raumtemp. mit 0.65 g (6 mmol) **10b** in 10 ml EtOH stehen. Nach 3 h kristallisierte langsam **11b** aus. Farblose Kristalle (Wasser), Schmp. 114°, Ausb. 0.45 g (28 %). $C_{13}H_{18}N_2O_3$ (284.3) Ber. C 65.7 H 6.61 N 10.2; Gef. C 65.6 H 6.58 N 10.3 Mol.-Masse 274 (ms). – IR (KBr): 3440, 3340, 3200, 1640, 1610 cm^{-1} .

3-Acetyl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-4-on (12)

12 entstand aus **11a**, wenn bei dem dort beschriebenen Verfahren länger und höher erhitzt wurde (30 min Rückfluß). **11a** ging in Lösung und es fiel **12** aus. Farblose Kristalle, Schmp. 243° (Lit. 241–242°), Ausb. (bez. auf **2**) 0.8 g (80 %). **12** entstand auch durch rückfließendes Erhitzen von **2** mit Ammoniumacetat in EtOH. Außerdem konnte **12** durch Schmelzen von 1.0 g (5.5 mmol) **11a** im offenen Kolben gewonnen werden. Ausb. 0.6 g (67 %). $C_9H_{11}NO_2$ (165.2) Ber. C 65.4 H 6.71 N 8.5; Gef. C 65.6 H 6.67 N 8.3 Mol.-Masse 165 (ms). – IR (KBr): 3260, 3070, 2900, 1650, 1610 cm^{-1} . – 1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 2.17, 2.2, 2.4 (je s, je 3H), 5.93 (s, 1H).

1-(2-Aminophenyl)-3,5-diacetyl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-4-on (13)

1.0 g (5 mmol) **1** wurde in EtOH heiß gelöst. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. versetzte man mit 0.5 d (5 mmol) **10b** und ließ 1 h bei Raumtemp. stehen. Nach Eindampfen des Lösungsmittels wurde

der Rückstand mit Aceton gewaschen und so gereinigt: (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 8 : 2). Farblose Kristalle, Schmp. 168°, Ausb. 0.18 g (12 %). $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (298.3) Ber. C 68.4 H 6.08 N 9.4; Gef. C 68.3 H 6.23 N 9.2 Mol.-Masse 298 (ms). – IR (KBr): 3430, 3340, 1690, 1620 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.97 (s, 3H), 2.6 (s, 6H), 3.63–3.80 (verbr., 2H, H/D-Tausch), 7.05 (s, 4H, arom.).

B. Allgemeine Vorschrift zum Austausch der Dimethylaminogruppe in 5a gegen Ammoniak oder ein primäres Amin

Zu einer Suspension von 1.0 g (5 mmol) **5a** in 10 ml EtOH wurden 5 mmol Ammoniak oder primäres Amin gegeben. Dann wurde unter den angegebenen Bedingungen gerührt, die Lösung i. Vak. eingeeengt und der Rückstand mit wenig Aceton gewaschen.

2-Acetyl-3-amino-5-hydroxy-5-methyl-2-cyclohexanon (14a): Aus **5a** und einer 10proz. Ammoniaklösung nach B: Es wurde 1.5 h bei Raumtemp. gerührt. Farblose Kristalle (EtOH), Schmp. 172–174°, Ausb. 0.7 g (80 %). $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (188.2) Ber. C 59.0 H 7.25 N 7.6; Gef. C 59.2 H 7.17 N 7.1 Mol.-Masse 183 (ms). – IR (KBr): 3300–3400, 1620 cm^{-1} .

2-Acetyl-3-benzylamino-5-hydroxy-5-methyl-2-cyclohexanon (14c): Aus **5a** und Benzylamin nach B: Es wurde 2 h rückfließend erhitzt. Gelbliche Kristalle aus Aceton, Schmp. 147°, Ausb. 0.9 g (69 %). $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (273.3) Ber. C 70.3 H 7.01 N 5.1; Gef. C 70.3 H 6.90 N 5.1 Mol.-Masse 273 (ms). – IR (KBr): 3300, 1620, 1585–1570 cm^{-1} .

N-(2-Acetyl-5-hydroxy-5-methyl-3-oxo-2-cyclohexenyl)-glycinethylester (14e): Durch eine Suspension von 1.4 g (10 mmol) **10e** · HCl in 20 ml absol. CH_2Cl_2 wurde NH_3 geleitet. Vom ausgefallenen NH_4Cl wurde abfiltriert und die CH_2Cl_2 -Lösung zur Hälfte eingeeengt. Dann wurde 1.0 g (5 mmol) **5a** zugegeben und so lange bei 50° erwärmt, bis das CH_2Cl_2 verdampft war. Nach Zugabe von 20 ml Ethanol wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt, die Lösung eingeeengt und der Rückstand aus n-Butanol kristallisiert. Farblose Kristalle aus Aceton, Schmp. 117–119°, Ausb. 0.7 g (52 %). $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (269.3) Ber. C 58.0 H 7.11 N 5.2; Gef. C 58.1 H 7.26 N 5.2 Mol.-Masse 269 (ms). – IR (KBr): 3300, 1750, 1590 cm^{-1} .

N-(2-Acetyl-5-hydroxy-5-methyl-3-oxo-2-cyclohexenyl)-glycylglycinester (14f): Umsetzung wie bei **14e** angegeben mit 3.2 g (10 mmol) **10f** · HCl. Reaktionszeit: 9 h unter Rückfluß erhitzen. Kristallisiert wurde mit Isopropylether/Aceton. Farblose Kristalle (Aceton), Schmp. Zers. ab 300°, Ausb. 0.7 g (45 %). $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ (326.4) Ber. C 55.2 H 6.80 N 8.6; Gef. C 55.4 H 6.12 N 8.6 Mol.-Masse 326 (ms). – IR (KBr): 3320, 1720, 1650 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD): δ (ppm) = 1.37 (t, 3H, J = 7Hz), 1.68, 2.78 (je s, je 3H), 3.1–3.4 (m, 4H), 4.33 (d, 2H, J = 7Hz), 4.35 (q, 2H, J = 7Hz), 4.7 (verbr. 2H).

2-Acetyl-3-(2,2-dimethylhydrazino)-5-hydroxy-5-methyl-2-cyclohexanon (14g): Aus **5a** und **10g** nach B: Es wurde 2 h rückfließend erhitzt. Das Rohprodukt wurde durch mehrmaliges Aufkochen in Petrolether/Methylethylketon und Umkristallisieren aus Toluol gereinigt. Farblose Kristalle, Schmp. 127–129°, Ausb. 0.72 g (66 %). $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (226.3) Ber. C 58.4 H 8.02 N 12.4; Gef. C 58.5 H 7.92 N 12.2 Mol.-Masse 226 (ms). – IR (KBr): 3300, 1620 cm^{-1} . δ (ppm) = 1.4, 2.53 (je s, je 3H), 2.62 (s, 8H), 2.97 (d, 2H, J = 10Hz), 4.67 (verbr., 1H, H/D-Tausch).

2-Anilino-6-hydroxy-4-methyl-acetophenon (15d): Aus **5a** und **10d** nach B: Nach 24 h Rückfluß wurde die Lösung eingeeengt und der Rückstand mit Ether/ H_2O ausgeschüttelt. Nach Einengen des Extraktes wurde der Rückstand mit EtOH aufgenommen und die rote Substanz mit Wasser ausgefällt. Rötliche Kristalle (70proz. EtOH), Schmp. 115–117°, Ausb. 0.2 g (17 %). $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (241.3) Ber. C 74.7 H 6.27 N 5.8; Gef. C 73.8 H 6.25 N 6.0 Mol.-Masse 241 (ms). – IR (KBr): 3100, 1625, 1590 cm^{-1} . – UV(Dioxan): λ_{max} = 376, 270, 241 nm ($\log \epsilon$ = 3.51, 3.90, 3.56). –

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) = 2.23, 2.6 (je s, je 3 H), 6.43, 6.58 (je s, je 1 H, arom.), 6.9–7.4 (m, 5H, arom.), 10.0 (verbr. 1H, H/D-Tausch).

2-Acetyl-3-(2-amino-phenylamino)-5-hydroxy-5-methyl-2-cyclohexanon (**19**)

1.0 g (4 mmol) **5d** wurden mit 0.45 g (4 mmol) **10b** 7 h rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde i. Vak. eingengt, mit wenig 2N-NaOH und Wasser versetzt und mit Ether ausgeschüttelt. Nach Abdampfen des Extraktes blieb ein Gemisch von zwei Substanzen zurück. Es wurde mit kaltem Ethanol verrührt und die zurückbleibende Substanz aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 150°, Ausb. 0.1 g (9%). $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (274.3) Ber. C 65.7 H 6.61 N 10.2; Gef. C 65.7 H 6.57 N 10.0 Mol.-Masse 274 (ms). – IR(KBr): 3400, 3320, 1620 cm^{-1} .

C. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Aminoacetophenon-Derivate **7a–7q**, **9**, **15a**, **15c**, **15e** und **15g**

5 mmol des Cyclohexenons **5** bzw. **14** wurden mit einer Lösung von 0.36 g (10 mmol) KOH in 10 ml Ethanol bei 40° versetzt. Nach 30 min wurde abgekühlt, mit 2N-HCl neutralisiert und die wässrige Lösung mit Ether ausgeschüttelt. Nach Abdampfen des Etherextraktes wurde aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert. (Dem DC zufolge verschwinden dabei die Ausgangssubstanzen vollständig, und es entstehen nur die Dehydratisierungsprodukte; Ausnahme ist **5a**.) Einige Aminoacetophenone wurden auch auf andere Weise synthetisiert; die Vorschriften sind bei den Substanzen angegeben.

6-Dimethylamino-2-hydroxy-4-methyl-acetophenon (7a): Aus **5a** nach C: Nach Abdampfen des Ethers blieb ein Substanzgemisch aus **7a** und **18** als gelbe Flüssigkeit zurück. **7a** wurde als erste Fraktion bei der SC (Kieselgel, Toluol/Aceton 8.5:1.5) gewonnen. Das gelbe Öl wurde bei 10^{-2} Torr destilliert. Das Destillat kristallisierte bei –5°: Gelbe Nadeln, die sich bei Raumtemp. unter Zers. rot färbten. Ausb. 0.2 g (41%). $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (193.2) Ber. C 68.4 H 7.82 N 7.2; Gef. C 67.9 H 7.69 N 6.5 Mol.-Masse 193 (ms). – IR(KBr): 1620, 1600 cm^{-1} . – UV(Dioxan): λ_{max} = 363, 302, 246 nm ($\log \epsilon$ = 3.80, 3.99, 4.46). – $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) = 2.3 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 6.38, 6.40 (jeweils s und 1H arom.), 12.0 (s, 1H, H/D-Tausch).

6-Diethylamino-2-hydroxy-4-methyl-acetophenon (7b): Aus **5b** nach C oder: 1.0 g (6 mmol) **5b** wurden mit 1.5 g (20 mmol) **3d** 8 h rückfließend in 5 ml Ethanol erhitzt. Das nach dem Einengen i. Vak. entstandene rote Öl wurde bei 10^{-2} Torr destilliert. Bei 105° ging ein gelbes Öl über, das sich beim Stehen an der Luft rötlich verfärbte. Ausb. 1.0 g (75%). $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (221.3) Ber. C 70.6 H 8.65 N 6.3; Gef. C 69.1 H 8.61 N 6.1 Mol.-Masse 221 (ms). – IR(KBr): 1620, 1600 cm^{-1} . – UV(Dioxan): λ_{max} = 365, 305, 251 nm ($\log \epsilon$ = 3.99, 4.21, 4.70). – $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) = 1.03 (t, 6H, J = 7 Hz), 2.67 (s, 3H), 3.13 (q, 4H, J = 7 Hz), 6.33 (s, 2H, arom.).

2-Hydroxy-4-methyl-6-(N-methyl-N-2-phenylethylamino)-acetophenon (**7c**):

Aus **5c** nach C oder: 1.0 g (6 mmol) **2** wurden mit 0.8 g (6 mmol) Methylphenylethylamin 36 h in 10 ml Ethanol rückfließend erhitzt. Die Lösung wurde eingengt und sc gereinigt (Kieselgel, Toluol/Aceton 8.5:1.5). Das gelbe Öl wurde bei 10^{-2} Torr destilliert. Sdp. 95° (10^{-2} Torr), Ausb. 0.2 g (12%). $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (283.4) Ber. C 76.3 H 7.47 N 4.9; Gef. C 76.1 H 7.52 N 4.2 Mol.-Masse 283 (ms). – IR(KBr): 1620, 1600 cm^{-1} . – UV(Dioxan): λ_{max} = 353, 305, 251 nm ($\log \epsilon$ = 3.71, 3.91, 4.40). – $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) = 2.27 (s, 5H), 2.5 (s, 3H), 2.82 (s, 5H), 6.37 (s, 2H, arom.), 7.1–7.23 (m, 5H, arom.), 12.01 (verbr. 1H, H/D-Tausch).

2-Hydroxy-4-methyl-6-piperidino-acetophenon (7d): Aus **5d** nach C oder: 1.0 g (4 mmol) **5d** wurden in einem offenen Kolben bei 130° vorsichtig geschmolzen bis die Blasenbildung beendet war. Die rote

Schmelze wurde in 10 ml Aceton aufgenommen und die Lösung bei Raumtemp. i. Vak. eingengt, wobei **7d** ausfiel. Gelbe Kristalle aus Ethanol/Wasser, Schmp. 68°, Ausb. 0.5 g (54 %). $C_{14}H_{19}NO_2$ (233.3) Ber. C 72.1 H 8.21 N 6.0; Gef. C 71.8 H 8.18 N 5.9 Mol.-Masse 233 (ms). – IR(KBr): 1610, 1600 cm^{-1} . – UV(Dioxan): $\lambda_{max} = 358, 302, 246$ nm ($\log \epsilon = 3.70, 3.93, 4.43$). – 1H -NMR($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.53–1.87 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.85–3.01 (m, 4H), 6.38, 6.43 (je s, je 1H, arom.), 12.06 (s, 1H, H/D-Tausch).

2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino-acetophenon (7e): Aus **5e** nach C oder: 0.6 g (2.4 mmol) **5e** wurden in einem offenen Kolben bis zur Beendigung der Blasenbildung bei 160° geschmolzen. Die rote Schmelze kristallisierte mit wenig Methanol. Aus verd. Ethanol gelbe Kristalle, Schmp. 75°, Ausb. 0.2 g (42 %). $C_{13}H_{17}NO_3$ (235.3) Ber. C 66.4 H 7.28 N 5.9; Gef. C 66.4 H 7.20 N 6.0 Mol.-Masse 235 (ms). – IR(KBr): 1620, 1600 cm^{-1} . – UV(Dioxan): $\lambda_{max} = 354, 300, 244$ nm ($\log \epsilon = 3.72, 3.97, 4.41$). – 1H -NMR($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.3 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.98–3.07 (m, 4H), 3.77–3.95 (m, 4H), 6.38, 6.5 (je s, je 1H, arom.).

2-Hydroxy-4-methyl-6-perhydroazepino-acetophenon (7f): Aus **5f** nach C oder: 0.7 g (2.5 mmol) **5f** wurden in 5 ml Toluol mit 1.0 g P_2O_5 15 min rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in H_2O aufgenommen und mit Ether ausgeschüttelt. Nach Eindampfen des Extraktes wurde das Rohprodukt durch präp. Schichtchromatographie gereinigt (Kieselgel, Toluol/Aceton 8.5:1.5). Gelbe Kristalle aus Ethanol, Schmp. 35°, Ausb. 0.4 g (66 %). $C_{15}H_{21}NO_2$ (247.3) Ber. C 72.8 H 8.56 N 5.7; Gef. C 72.6 H 8.52 N 5.5 Mol.-Masse 247 (ms). – IR(KBr): 1630, 1600 cm^{-1} . – UV(Dioxan): $\lambda_{max} = 375, 308, 252$ nm ($\log \epsilon = 3.73, 3.97, 4.41$). – 1H -NMR($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.5–1.87 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 2.6 (s, 3H), 3.17–3.45 (m, 4H), 6.3, 6.37 (je s, je 1H, arom.), 11.5 (s, 1H, H/D-Tausch).

2-Hydroxy-4-methyl-6-[4-(2-pyridyl)-piperazino]-acetophenon (7g): Aus **5g** nach C: Die Substanz fiel auch als Nebenprodukt bei der Synthese von **5f** an. Sie wurde dabei über SC abgetrennt (Kieselgel, Toluol/Aceton 8.5:1.5). Gelbe Kristalle aus EtOH/ H_2O , Schmp. 30°, Ausb. 0.12 g (6.5 %). $C_{18}H_{21}N_3O_2$ (311.4) Ber. C 69.4 H 6.80 N 13.5; Gef. C 69.4 H 6.92 N 13.4 Mol.-Masse 311 (ms). – IR(KBr): 1640, 1600 cm^{-1} . – UV(Dioxan): $\lambda_{max} = 350, 301, 249$ nm ($\log \epsilon = 3.82, 4.21, 4.75$). – 1H -NMR($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.3 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.0–3.25 (m, 4H), 4.57–3.83 (m, 4H), 6.4, 6.52 (je s, je 1H, arom.), 6.63–7.58 (m, 3H, arom.), 8.13–8.33 (m, 1H, arom.), 12.03 (s, 1H, H/D-Tausch).

2-Hydroxy-4-methyl-6-(N'-methylpiperazino)-acetophenon (7h)

Zu einer Lösung von 1.0 g (6 mmol) **2** wurden unter Rühren 0.6 g (6 mmol) **3h** gegeben. Dann wurde 24 h unter Rückfluß erhitzt, i. Vak. eingengt und der rote Rückstand mit wenig Aceton versetzt. Aus Ethanol/Wasser gelbe Kristalle, Schmp. 90°, Ausb. 0.39 g (26 %). $C_{14}H_{20}N_2O_2$ (248.3) Ber. C 67.7 H 8.12 N 11.3; Gef. 67.6 H 8.10 N 11.2 Mol.-Masse 248 (ms). – IR(KBr) 1630, 1600 cm^{-1} . – UV(Dioxan): $\lambda_{max} = 355, 300, 244$ nm ($\log \epsilon = 3.72, 3.95, 4.40$).

2-Hydroxy-4-methyl-6-[4-(3-trifluormethylphenyl)-piperazino]-acetophenon (7i)

Zu einer Lösung von 1.0 g (6 mmol) **2** wurden unter Rühren 1.4 g (6 mmol) **3i** gegeben. Dann wurde 24 h unter Rückfluß erhitzt, die Lösung i. Vak. eingengt, in Wasser aufgenommen und mit Ether ausgeschüttelt. Der Rückstand des Etherextraktes wurde sc gereinigt (Kieselgel, Toluol/Aceton 8.5:1.5). Aus Ethanol gelb-orange Kristalle, Schmp. 90°, Ausb. 0.35 g (15 %). $C_{20}H_{21}F_3N_2O_2$ (378.4) Ber. C 63.5 H 5.59 N 7.4; Gef. C 63.6 H 5.58 N 7.0 Mol.-Masse 378 (ms). – IR(KBr): 1630, 1600 cm^{-1} . – UV(Dioxan): $\lambda_{max} = 350, 301, 252$ nm ($\log \epsilon = 3.48, 3.81, 4.37$). – 1H -NMR($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.32 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 3.0–3.53 (m, 8H), 6.4, 6.52 (jeweils s und 1H, arom.), 7.0–7.3 (m, 4H, arom.), 12.05 (s, 1H, H/D-Tausch).

2-Amino-6-hydroxy-4-methyl-acetophenon (15a): Aus **14a** nach C: Gelb-orange Kristalle aus Isopropylether, Schmp. 91–92°, Ausb. 0.4 g (44 %). $C_9H_{11}NO_2$ (165.2) Ber. C 65.4 H 6.71 N 8.5; Gef. C 65.1 H 6.43 N 8.2 Mol.-Masse 165 (ms). – IR(KBr): 3440, 3390, 3100, 1620 cm^{-1} . – UV(Dioxan): $\lambda_{max} = 356, 279, 245$ nm ($\log \epsilon = 3.92, 4.28, 4.62$).

2-Benzylamino-6-hydroxy-4-methyl-acetophenon 15c: Aus **14c** nach C: Gelbe Kristalle aus Isopropylether, Schmp. 160°, Ausb. 0.88 g (73 %). $C_{16}H_{17}NO_2$ (255.3) Ber. C 75.3 H 6.71 N 5.5; Gef. C 75.2 H 6.43 N 5.6 Mol.-Masse 255 (ms). – IR(KBr): 3300, 3100, 1600 cm^{-1} . – UV(Dioxan): $\lambda_{max} = 370, 284, 247$ nm ($\log \epsilon = 3.82, 3.97, 4.37$). – 1H -NMR($CDCl_3/d_6$ -DMSO): δ (ppm) = 2.17, 2.67 (je s, je 3H), 4.33 (d, 2H, nach H/D-Tausch s), 5.97, 6.02 (je s, je 1H, arom.), 7.33 (s, 5H, arom.), 8.73–9.03 (verbr. 1H, H/D-Tausch), 9.59 (s, 1H, H/D-Tausch).

N-(2-Acetyl-3-hydroxy-5-methyl-phenyl)-glycinethylester (15e):

Aus **14e** nach C: Orange-gelbe Kristalle (50proz. EtOH), Schmp. 121–123°, Ausb. 0.5 g (42 %). $C_{13}H_{17}NO_4$ (251.3) Ber. C 62.1 H 6.82 N 5.6; Gef. C 62.5 H 7.22 N 5.3 Mol.-Masse 251 (ms). – IR(KBr): 3200–3260, 1730, 1710 cm^{-1} . – UV(Dioxan): $\lambda_{max} = 364, 283, 240$ nm ($\log \epsilon = 3.47, 3.69, 3.91$). – 1H -NMR($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.1 (t, 3H, J = 7 Hz), 2.23, 2.7 (je s, je 3H), 3.93 (verbr. 2H), 4.3 (q, 2H, J=7Hz), 5.83, 6.15 (je s, je 1H, arom.), 11.83–12.16 (verbr., 1H, H/D-Tausch).

2-(2,2-Dimethylhydrazino)-6-hydroxy-4-methyl-acetophenon (15g): Aus **14g** nach C: Nach dem Eindampfen der organischen Lösung entstand ein rotes Öl, das erst sc (Kieselgel Toluol/Aceton/MeOH 12:3) und dann durch Destillation bei 10^{-2} Torr gereinigt wurde. Rotgelbes Öl, Sdp. 105° (10^{-2} Torr), Ausb. 0.2 g (24 %). $C_{11}H_{16}N_2O_2$ (208.3) Ber. C 63.4 H 7.75 N 13.4; Gef. C 64.0 H 7.85 N 13.1 Mol.-Masse 208 (ms). – IR(KBr): 3200, 1610 cm^{-1} . – 1H -NMR($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.20 (s, 3H), 2.50 (s, 6H), 2.58 (s, 3H), 5.5 (verbr., 1H, H/D-Tausch), 6.1, 6.53 (je s, je 1H arom.).

(2-Acetyl-3-ethoxycarbonyl-5-methyl-phenyl)-ethylcarbonat (16)

0.55 g (3 mmol) **14a** wurden in 5 ml $CHCl_3$ unter Zusatz von 2 ml Pyridin gelöst und mit 0.9 g (8.5 mmol) Kohlensäureethylesterchlorid erwärmt. Nach 2 h bei 60° wurde mit Wasser ausgeschüttelt, die organ. Lösung i. Vak. eingeengt und der Rückstand sc gereinigt (Kieselgel, Toluol/Aceton 8.5:1.5). Farblose Kristalle, Schmp. 85°, Ausb. 0.1 g (11 %). $C_{15}H_{19}NO_6$ (309.3) Ber. 58.2 H 6.19 N 4.5; Gef. C 58.3 H 6.24 N 4.4 Mol.-Masse 309 (ms). – IR(KBr): 3250, 1755, 1725, 1640, 1610 cm^{-1} . – 1H -NMR($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.32, 1.30 (je t, je 3H, J=7Hz), 2.4, 2.57 (je s, je 3H), 4.25, 4.39 (je q, 2H, J=7Hz), 6.77, 8.13 (l, s, je 1H, arom.), 10.05 (s, 1H, H/D-Tausch).

N-(2-Acetyl-3-hydroxy-5-methyl-phenyl)-carbamidsäure-ethylester (17)

0.5 g (3 mmol) **15a** wurden in 5 ml $CHCl_3$ gelöst und mit 0.43 g (4 mmol) Kohlensäureethylesterchlorid versetzt und bei 60° 1 h gerührt. Das Filtrat wurde mit NaOH ausgeschüttelt. Nach Einengen der organischen Lösung hellrote Kristalle, Schmp. 98–100° aus EtOH, Ausb. 0.1 g (15 %). $C_{12}H_{15}NO_4$ (237.3) Ber. C 60.7 H 6.37 N 5.9; Gef. 60.1 H 6.24 N 5.8 Mol.-Masse 237 (ms). – IR(KBr): 3200, 1730, 1700 cm^{-1} . – UV(Dioxan): $\lambda_{max} = 333, 276, 233$ nm ($\log \epsilon = 3.87, 4.22, 4.62$).

2,6-Dihydroxy-4-methyl-acetophenon (18)

Bei der Synthese von **7a** fiel **18** als 2. Fraktion bei der sc-Trennung an. Gelbe Kristalle, Schmp. 144–146° (Lit.⁷⁾ 146°, Ausb. 0.4 g (48 %). $C_9H_{10}O_3$ (166.2) Ber. C 65.0 H 6.07; Gef. C 64.6 H 6.03 Mol.-Masse 166 (ms). – IR(KBr): 3200, 1640 cm^{-1} . – 1H -NMR($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.25, 2.72 (je s, je 3H), 6.18 (s, 2H, arom.), 9.63 (s, 2H, H/D-Tausch).

7-Hydroxy-4,7-dimethyl-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-5-on (21): Aus **5a** und **20** nach B: Es wurde 5 h rückfließend erhitzt. Farblose Kristalle aus C_2H_5OH , Schmp. 168–170°, Ausb. 0.8 g (62 %).

$C_{16}H_{16}N_2O_2$ (268.3) Ber. C 71.6 H 6.01 N 10.4; Gef. C 71.1 H 6.29 N 10.3 Mol.-Masse 268 (ms). – IR(KBr): 3400, 1660 cm^{-1} .

6-Hydroxy-3,6-dimethyl-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-4-on (24a): Aus **5a** und **23a** nach B: Nach 2.5 h rückfließendem Erhitzen farblose Kristalle, Schmp. 200°, Ausb. 1.2 g (97 %). $C_{15}H_{16}N_2O_2$ (256.3) Ber. C 70.3 H 6.29 N 10.9; Gef. C 70.2 H 6.48 N 11.1 Mol.-Masse 256 (ms). – IR(KBr): 3360, 1670, 1590 cm^{-1} . – 1H -NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm) = 1.33 (s, 3H), 2.53 (s, 5H), 2.88 (s, 2H), 7.58 (s, 5H, arom.).

6-Hydroxy-2,3,6-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-on (24b): Aus **5a** und **23b** nach B: Es wurde 20 min rückfließend erhitzt. Farblose Kristalle, Schmp. 265°, Ausb. 0.69 g (76 %). $C_{10}H_{14}N_2O_2$ (194.2) Ber. C 61.8 H 7.26 N 14.4; Gef. C 61.9 H 7.18 N 14.8 Mol.-Masse 194 (ms). – IR(KBr): 3360, 1660 cm^{-1} . – 1H -NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm) = 1.27 (s, 3H), 2.47 (s, 5H), 2.75 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

4,7-Dimethyl-5-hydroxy-2-phenyl-chinazolin (22): Aus **21** nach C: Gelbe Kristalle, Schmp. der Base 105–108°, Ausb. 0.45 g (38 %). – IR(KBr): 3000, 1620 cm^{-1} . – UV (Dioxan): λ max = 376 nm ($\log \epsilon = 4.56$). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.27 (je, s, je 3H), 7.4 (s, 1H, arom.), 7.58–7.97 (m, 4H, arom.), 8.5–8.67 (m, 2H, arom.), 9.13 (s, 1H, H/D-Tausch). **22-Hydrochlorid** wurde durch Einleiten von HCl in eine etherische Lösung der Base gefällt. Gelbe Kristalle, Schmp. 220°. $C_{16}H_{14}N_2O \cdot HCl$ (286.8) Ber. C 67.0 H 5.27 N 9.8 Cl 12.4; Gef. C 67.0 H 5.23 N 10.3 Cl 12.2 Mol.-Masse 250 (ms). – IR (KBr): 3400–3100 (br.), 1640, 1630 cm^{-1} . – 1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 2.37, 3.33 (je s, je 3H), 4.4–5.0 (verbr., H/D-Tausch), 7.23 (s, 1H, arom.), 7.57–7.83 (m, 4H, arom.), 8.6–8.82 (m, 2H, arom.).

3,6-Dimethyl-4-hydroxy-2-phenyl-2H-indazol (25a): Aus **24a** nach C: Rötliche Kristalle aus 70-proz. EtOH, Schmp. 250°, Ausb. 1.0 g (84 %). $C_{15}H_{14}N_2O$ (238.3) Ber. C 75.6 H 5.92 N 11.7; Gef. C 75.6 H 6.21 N 11.5 Mol.-Masse 238 (ms). – IR (KBr): 1640, 1595 cm^{-1} . – UV (Dioxan): λ max = 295, 285 nm ($\log \epsilon = 4.18, 4.16$). – 1H -NMR ($CDCl_3/d_6$ -DMSO): δ (ppm) = 2.3, 2.75 (je s, je 3H), 6.07, 6.75 (je s, je 1H, arom.), 7.47 (s, 5H, arom.), 9.51 (s, 1H, H/D-Tausch).

4-Hydroxy-2,3,6-trimethyl-2H-indazol (25b): Aus **24b** nach C: Rötliche Kristalle aus Isopropylether/EtOH, Schmp. 275°, Ausb. 0.5 g (57 %). $C_{10}H_{12}N_2O$ (176.2) Ber. C 68.2 H 6.87 N 15.9; Gef. C 68.1 H 7.06 N 16.3 Mol.-Masse 176 (ms). – IR (KBr): 1640 cm^{-1} . – UV (Dioxan): λ max = 304 nm ($\log \epsilon = 4.18$). – 1H -NMR ($CDCl_3/d_6$ -DMSO): δ (ppm) = 2.25, 2.68, 3.95 (je s, je 3H), 6.05, 6.7 (je s, je 1H, arom.), 9.58 (s, 1H, H/D-Tausch).

1-(2-Hydroxy-4-methyl-6-piperidino)-acetophenonoximhydrochlorid (27-HCl)

Zu einer Lösung von 0.5 g (2 mmol) **5d** in 7 ml Ethanol wurde unter Rühren 0.2 g (3 mmol) **26-HCl** gegeben und rückfließend erhitzt. Nach 15 min entstand ein farbloser Niederschlag, der nach weiteren 15 min abfiltriert wurde. Farblose Kristalle aus EtOH, Schmp. 234°, Ausb. 0.25 g (44 %). $C_{14}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$ (284.8) Ber. C 59.0 H 7.43 N 9.8 Cl 12.4; Gef. C 59.2 H 7.42 N 9.6 Cl 12.5 Mol.-Masse 248 (ms). – IR (KBr): 3300–3100, 1625 cm^{-1} . – **27-HCl** entstand auch beim rückfließenden Erhitzen von 0.5 g (2 mmol) **7d** mit 0.2 g (3 mmol) **26-HCl** in 5 ml Ethanol. Farblose Kristalle, Ausb. 0.3 g (60 %).

Literatur

- 1 107. Mitt. über Untersuchungen an Pyran-Derivaten; 106. Mitt.: F. Eiden und K. Th. Wanner, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 207 (1985).

- 2 F. Eiden, E.-G. Teupe und H. P. Leister, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 347 (1981).
- 3 F. Eiden und H. P. Leister, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 972 (1980).
- 4 K. Hamamoto, T. Isoshima und M. Yoshioka, Nippon Kagaku Zasshi 79, 840 (1958); C. A. 54, 4552 (1960).
- 5 T. Kato, Y. Yamamoto und T. Hozumi, Chem. Pharm. Bull. 21, 1840 (1973); nach Angaben von E. V. Demlow und A. R. Shamout, Justus Liebigs Ann. Chem. 1982, 2062, soll sich die Ausbeute an **2** bei der Umsetzung von Acetylaceton mit Diketen durch Zusatz von Trioctylmethylammoniumchlorid erheblich steigern lassen.
- 6 E. Ziegler und I. Herbst, Monatsh. Chem. 100, 1325 (1969).
- 7 S. Ludwinowsky und J. Tambor, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 39, 4037 (1906); K. Hoesch, *ibid.*: 48, 1122 (1915).

[Ph 894]

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 340–350 (1985)

2,2'-Bis(indolyl)methane, 8. Mitt.¹⁾

Darstellung und NMR-spektroskopische Charakterisierung von 2,2'-Bis(methylindolyl)-aryl-methanen

Klaus Dittmann und Ulf Pindur*

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität, Am Hubland, 8700 Würzburg
Eingegangen am 2. Januar 1984

In der Reaktion von 3-Methyl- bzw. 1,3-Dimethylindol (**1a,1b**) sind mit den Arylaldehyden **2** unter salzsaurer Katalyse die Methane **6** und **7** in glatter Reaktion zugänglich. Zwischenprodukte des Reaktionsweges zu **6** und **7** sind nur an einem Beispiel über eine Solvolyse-Reaktion isolierbar. Die Struktureigenschaften der Methane **6** und **7** werden erstmals NMR-spektroskopisch beschrieben.

Bis-(2-indolyl)methanes, VIII¹⁾: Synthesis and NMR-spectroscopic Investigation of Bis-(methyl-2-indolyl)arylmethanes

The reaction of 3-methyl- or 1,3-dimethylindole (**1a,1b**) with the aromatic aldehydes **2** yields the methanes **6** and **7** on catalysis with hydrochloric acid. Intermediates could be isolated in one case by a solvolytic reaction. The structures of **6** and **7** were elucidated by NMR spectroscopy.

Reaktionsmechanismus zur Bildung der 2,2'-Bis(indolyl)methane **6** und **7** und experimentelle Ergebnisse

Zielsetzung unserer Arbeit war es, eine mechanistische Klärung über den bisher noch nicht völlig gesicherten Reaktionsweg von 3-substituierten Indolen mit aromatischen Aldehyden unter Proto-