

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 744–748 (1977)

Fritz Eiden und Claus Herdeis

## Über die Reaktion von 4-Pyronen und Chromon mit Carbanionen<sup>1)</sup>

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München  
(Eingegangen am 1. Oktober 1976)

---

Pyron (1) und 2,6-Dimethylpyron (6) reagieren mit dem Anion von Acetophenon zu den Phenol-Derivaten 5a und 10; aus Chromon (12) entstehen mit Aceto- bzw. Propiophenon-Anionen die Enone 13a und b, die sich in die Pyridin-Derivate 14a und b überführen lassen.

### Reaction of 4-Pyrones and Chromone with Carbanions<sup>1)</sup>

Pyrone (1) and 2,6-dimethylpyrone (6) react with the anion of acetophenone to the phenol derivatives 5a and 10. From chromone (12) and the acetophenone or propiophenone anions the enones 13a and b are obtained. They are converted into the pyridine derivatives 14a and b.

---

Von Schönberg und Mitarb. wurde die Reaktion von Pyronen und Chromonen mit Fluoren und Natrium-äthanolat untersucht<sup>2)</sup>. Dabei entstehen unter Öffnung des Pyronrings ungesättigte Ketone; aus den Chromon-Reaktionsprodukten können sich Chromanon-Derivate bilden.

Wir haben die Umsetzung der Pyrone 1 und 6 sowie von Chromon (12) mit den Anionen von Acetophenon (2a) und Propiophenon (2b) untersucht und sind dabei zu folgenden Ergebnissen gekommen:

### 1. Reaktionen mit Pyronen

Versuche, den Pyronring mit Acetophenon wie bei der Umsetzung von Chromon mit 1,3-Dimethylbarbitursäure durch Erhitzen in Pyridin/Triäthylamin<sup>3)</sup> zu öffnen, führten zu einem nicht trennbaren Gemisch zahlreicher Substanzen. Bei der Reaktion von

---

1 69. Mitt. über Untersuchungen an Pyronen und Pyridonen; 68. Mitt.: F. Eiden und C. Herdeis, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 573 (1977).

2 A. Schönberg und E. Singer, Chem. Ber. 94, 241, 253 (1961); 96, 627, 1529, 3062 (1963);

A. Schönberg, E. Singer und M.M. Sidkey, Chem. Ber. 94, 660 (1961).

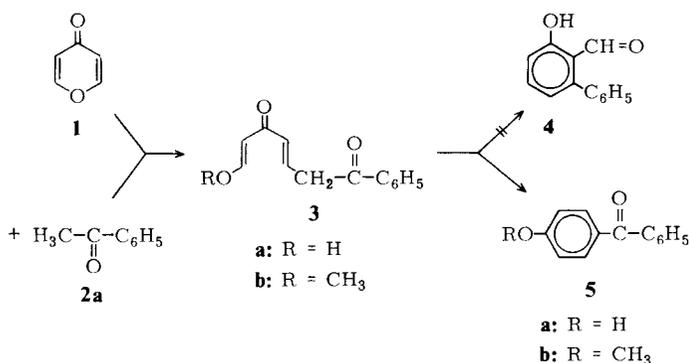
3 F. Eiden und C. Herdeis, Arch. Pharm. (Weinheim) im Druck.

**1** mit **2a** und Kalium-t-butanolat in t-Butanol entstanden teerartige Produkte. Eine Umsetzung gelang jedoch mit Kalium-t-butanolat in Tetrahydrofuran bei  $-15^\circ$ . Das Reaktionsprodukt – dc nicht einheitlich – ließ sich sc reinigen. Dem Massenspektrum nach hatten sich **1** und **2a** im Verhältnis 1:1 unter Wasserabspaltung umgesetzt. Die farblose Substanz zeigte eine positive Eisenchlorid-Reaktion.

Das NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) enthält nur Signale im Aromaten/Olefin-Bereich, wobei zwei Dubletts bei  $\delta = 6.96$  und  $7.80$  ppm ( $J = 8$  Hz) für vier Protonen das Vorliegen eines p-substituierten Benzol-Derivats vermuten ließen.

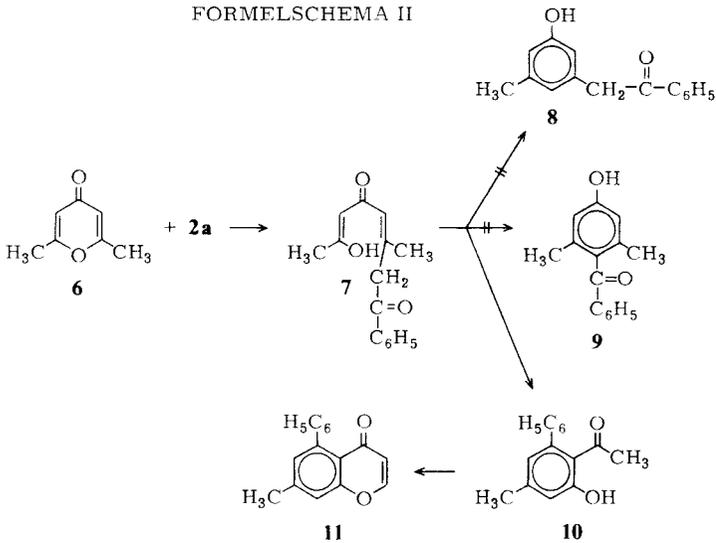
Der Vergleich mit authentischem p-Hydroxybenzophenon bewies, daß **5a** entstanden war. Beim Versuch, das Zwischenprodukt **3a** mit Diazomethan in **3b** zu überführen und so die Bildung von **5a** zu verhindern, konnten wir nur das Methoxybenzophenon **5b** isolieren. Das Salicylaldehyd-Derivat **4**, das auch aus **3a** entstanden sein könnte, war nicht nachweisbar.

FORMELSHEMA I



Aus 2,6-Dimethylpyron (**6**) entstand mit **2a** unter den angegebenen Bedingungen eine niedrig schmelzende Substanz mit der Summenformel  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2$ . Demnach war wieder eine Pyronring-Öffnung (Bildung des Anions von **7**) mit nachfolgender Wasserabspaltung anzunehmen. Zu diskutieren waren die Strukturformeln **8**, **9** und **10**. Das NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) mit je einem  $\text{CH}_3$ -Singulett bei 1.85 und 2.43 ppm paßt am besten zur o-Hydroxyacetophenon-Formel **10**. Der Beweis dafür wurde durch Umsetzung mit Dimethylformamid-dimethylacetal erbracht: es entstand das Chromon-Derivat **11**.

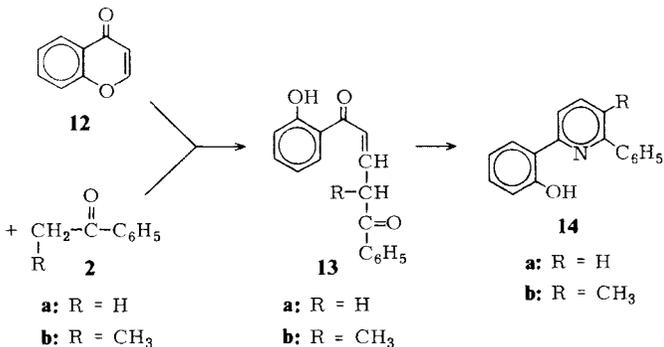
FORMELSCHEMA II



## 2. Umsetzungen mit Chromon

Bei den Umsetzungen von Chromon (**12**) mit **2a** bzw. **2b** entstanden gelbe Kristalle. Durch Analysen und Spektren läßt sich die Ringöffnung und Bildung von **13a** bzw. **b** beweisen (siehe exper. Teil). Die Enone **13a** und **b** konnten durch Erhitzen mit Ammoniumacetat in Essigsäure in die 2,6-Diphenyl-pyridin-Derivate **14a** bzw. **b** übergeführt werden.

FORMELSCHEMA III



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

## Experimenteller Teil

### Umsetzung von 4-Pyron (1) mit Acetophenon (2a); Darstellung von 4-Hydroxy-benzophenon (5a)

1.12 g Kal.-t-butanolat (alkoholfrei) wurden in 30 ml absol. THF gelöst. Nach Zugabe von 1.20 g 2a (frisch dest.) wurde unter Rühren auf  $-15^{\circ}$  abgekühlt. Dann ließ man langsam eine Lösung von 960 mg 1 in 30 ml THF zutropfen. Nach 1 h wurde die braune Lösung bei 0.1 Torr eingedampft, der Rückstand mit Eiswasser versetzt und viermal mit je 30 ml Äther ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde mit 30 ml Chloroform versetzt und dann mit 3 N HCl angesäuert. Die Chloroformphase wurde getrocknet und mit 3 g Kieselgel (Woelm, Aktiv. III) versetzt. Es wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand sc gereinigt (Kieselgel Woelm, Aktiv. III; Säule 25/2,5 cm, Elution mit Äther/Petroläther 3:1), Farblose Kristalle. Ausb. 380 mg (19 % d. Th.). Schmp.  $133^{\circ}$  (Schmp. Lit.<sup>4)</sup>  $134^{\circ}$ ).

$C_{13}H_{10}O_2$  Ber.: C 78.77 H 5.09 Mol.-Masse 198.2; Gef.: C 78.74 H 5.03 Mol.-Masse 198 (ms).

### 4-Methoxy-benzophenon (5b)

Umsetzung von 1 mit 2a wie unter 5a beschrieben. Die wäßrige saure Phase wurde mit 30 ml Äther ausgeschüttelt, der Extrakt mit Natriumsulfat getrocknet und mit Diazomethanlösung im Überschuß versetzt. Nach 30 min wurde eingeeengt und sc gereinigt (Kieselgel Woelm, Aktiv. III, Äthylacetat/Petroläther 2:8). Farblose Kristalle. Ausb. 135 mg (9 % d. Th.). Schmp.  $64^{\circ}$  (Schmp. Lit.<sup>5)</sup>  $61-62^{\circ}$ ).

$C_{14}H_{12}O_2$  Ber.: C 79.22 H 5.70 Mol.-Masse 212.2; Gef.: C 79.18 H 5.74 Mol.-Masse 212 (ms).

### 2-Hydroxy-4-methyl-6-phenyl-acetophenon (10)

1,86 g 6, 1,80 g 2a und 3,26 g Kal.-t-butanolat wurden in THF wie unter 5a beschrieben umgesetzt. Das so erhaltene Öl wurde sc gereinigt (Kieselgel Woelm, Aktiv. III, Elution mit Chloroform/Tetrachlorkohlenstoff 1:1). Die ersten 35 ml Eluat wurden i. Vak. eingedampft. Farblose Kristalle. Ausb. 200 mg (9 % d. Th.) Schmp.  $40^{\circ}$ .

$C_{15}H_{14}O_2$  Ber.: C 79.62 H 6.24 Mol.-Masse 226.2; Gef.: C 78.90 H 6.22 Mol.-Masse 226 (ms). UV (Methanol)  $\lambda$  max (log  $\epsilon$ ): 325 nm (3.47); IR (KBr):  $1635\text{ cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ,  $\delta$ -Werte, ppm): 1.85 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 6.63 (d, 1H, J = 2 Hz), 6.80 (d, 1H, J = 2 Hz), 7.43 (s, 5H), 11.83 (s, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$ -Austausch).

### 7-Methyl-5-phenyl-chromon (11)

226 mg 10 wurden mit 240 mg Dimethylformamid-dimethylacetal 20 min auf  $120^{\circ}$ , dann 10 min auf  $140^{\circ}$  erhitzt (CaCl<sub>2</sub>-Trockenrohr). Nach Abkühlen wurde eingeeengt, in Äthylacetat gelöst und über eine Kieselgelsäule (Woelm, Aktiv. III, 10 cm) filtriert. Dann wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit 25 ml 6 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 30 min rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Chloroform extrahiert, der Extrakt i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Ligroin mit Kohle umkristallisiert. Farblose Kristalle. Ausb. 90 mg (38 % d. Th.). Schmp.  $127^{\circ}$ .

$C_{16}H_{12}O_2$  Ber.: C 81.35 H 5.12 Mol.-Masse 236.3; Gef.: C 81.31 H 5.14 Mol.-Masse 236. UV (Methanol)  $\lambda$  max (log  $\epsilon$ ): 305 nm (3.96); IR (KBr):  $1645\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ -Werte, ppm): 2.50 (s, 3H), 6.18 (d, 1H, J = 6 Hz), 7.0–7.5 (m, 7H), 7.75 (d, 1H, J = 6 Hz).

4 O. Doebner und W. Stackmann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 10, 1969 (1877).

5 L. Gattermann, R. Ehrhardt und H. Maisch, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 23, 1199 (1890); F. Ullmann und I. Goldberg, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 35, 2811 (1902).

*1-(2-Hydroxyphenyl)-5-phenyl-2-penten-1,5-dion (13a)*

Zu einer aus 3,26 g Kal.-t-butanolat (alkoholfrei) und 1,80 g **2a** (frisch dest.) in 40 ml absol. THF hergestellten Lösung ließ man unter Rühren eine Lösung von 2,19 g **12** in 15 ml THF tropfen. Nach 1 h wurde das dunkelviolette Reaktionsgemisch i. Vak. eingedampft. Dann wurde mit Eiswasser versetzt und dreimal mit 30 ml Äther ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde mit 3 N HCl angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde aus Ligroin umkristallisiert. Gelbe Kristalle. Ausb. 730 mg (20 % d. Th.). Schmp. 108°.

C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> Ber.: C 76.67 H 5.30 Mol.-Masse 266.3; Gef.: C 76.55 H 5.14 Mol.-Masse 266 (ms). UV (CHCl<sub>3</sub>) λ max (log ε): 340 nm (3.61); IR (KBr): 1680, 1650 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ-Werte, ppm): 4.0 (d, 2H, J = 5 Hz), 7.8–8.2 (t, 1H), 6.95 (d, 1H, J = 9 Hz), 12.47 (s, 1H, D<sub>2</sub>O-Austausch), 7.2–7.8 (m, 9H).

*1-(2-Hydroxyphenyl)-4-methyl-5-phenyl-2-penten-1,5-dion (13b)*

Aus 2,19 g **12**, 2,01 g **2b** und 3,26 g Kal.-t-butanolat wie unter **13a** angegeben. Gelbe Kristalle (Methanol). Ausb. 1.8 g (43 % d. Th.). Schmp. 123°.

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> Ber.: C 77.12 H 5.75 Mol.-Masse 280.3; Gef.: C 77.11 H 5.72 Mol.-Masse 280 (ms). UV (CHCl<sub>3</sub>) λ max (log ε): 330 nm (3.75); IR (KBr): 1640 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ-Werte, ppm): 2.10 (d, 3H, J = 1 Hz), 4.07 (d, 2H, J = 7 Hz), 6.63 (m, 1H), 7.2–7.9 (m, 9H), 12.0 (s, 1H, D<sub>2</sub>O-Austausch).

*2-(2-Hydroxyphenyl)-6-phenyl-pyridin (14a)*

532 mg **13a** wurden mit 2,0 g Ammoniumacetat in 25 ml Essigsäure rückfließend erwärmt, bis **13a** dc (Kieselgel; Xylol/Toluol/Isopropanol/Dioxan/Chloroform 10:10:30:30:20) nicht mehr nachweisbar war (etwa 3 h). Es wurde i. Vak. eingengt, mit Wasser versetzt und dreimal mit je 25 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingengt. Beim Abkühlen fielen gelbliche Kristalle aus, die aus Ligroin umkristallisiert wurden. Ausb. 480 mg (97 % d. Th.). Schmp. 84°.

C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO Ber.: C 82.57 H 5.30 N 5.66 Mol.-Masse 247.3; Gef.: C 82.59 H 5.08 N 5.72 Mol.-Masse 247. UV (Methanol) λ max (log ε): 315 nm (4.13); <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>, δ-Werte, ppm): 6.8–8.0 (m, 12H), 14.1 (s, 1H, D<sub>2</sub>O-Austausch).

*6-(2-Hydroxyphenyl)-3-methyl-2-phenyl-pyridin (14b)*

Aus 560 mg **13b** und 2,0 g Ammoniumacetat in 25 ml Essigsäure wie unter **14a** beschrieben. Schwach gelbe Kristalle (Ligroin). Ausb. 500 mg (96 % d. Th.). Schmp. 105°.

C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO Ber.: C 82.74 H 5.79 N 5.36 Mol.-Masse 261.2; Gef. C 82.83 H 5.55 N 5.35 Mol.-Masse 261. UV (Methanol) λ max (log ε): 314 nm (4.13); <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>, δ-Werte, ppm): 2.40 (s, 3H), 6.8–7.8 (m, 11H), 13.73 (s, 1H, D<sub>2</sub>O-Austausch).