

Synthesen von Heterocyclen

XI. Mitteilung¹: 4-Hydroxy-2-pyrone

Von

E. Ziegler und H. Junek

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Graz

(Eingegangen am 8. März 1958)

Arylalkylketone reagieren mit Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester II bei Temperaturen um 250° zu in 3-Stellung mit Benzylgruppen substituierten 4-Hydroxy-2-pyronen (Pyronone-[2,4]). Mit Hilfe von AlCl_3 können diese leicht „entbenzyliert“ werden. Der Mechanismus dieser eigenartigen Reaktion wird diskutiert.

Im Laufe der Arbeiten über das 4-Hydroxy-cumarin haben *E. Ziegler* und *H. Junek*² beobachtet, daß einige α -substituierte Malonsäure-diphenylester einer Cyclisierung in Gegenwart von AlCl_3 nicht zugänglich sind. Diese Erscheinung ist wohl auf die Empfindlichkeit gewisser Substituenten gegenüber AlCl_3 zurückzuführen. Als Beispiele sollen hier die Phenylester der Isopropyl-, Isoamyl- und Benzyl-malonsäure erwähnt werden. Diese Ester lassen sich dagegen glatt durch reine Thermolyse bei 300° zu den entsprechenden in 3-Stellung substituierten 4-Hydroxycumarinen² cyclisieren. Aber auch bei dieser Behandlung kann es mitunter zur Absprengung von Substituenten kommen.

So bildet sich beim Erhitzen des (1'-Phenyl-propyl)-malonsäure-diphenylesters³ u. a. 4-Hydroxycumarin und Propenyl-benzol. Ähnlich liegen die Dinge beim Benzylmalonsäure-bis-(-2-hydroxy-5-chlor-diphenyl-methan)-ester³.

¹ Als Mitteilungen I bis X gelten die unter dem Titel „Zur Chemie des 4-Hydroxycumarins“ erschienenen Abhandlungen; X. Mitt.: Mh. Chem. **88**, 143 (1958).

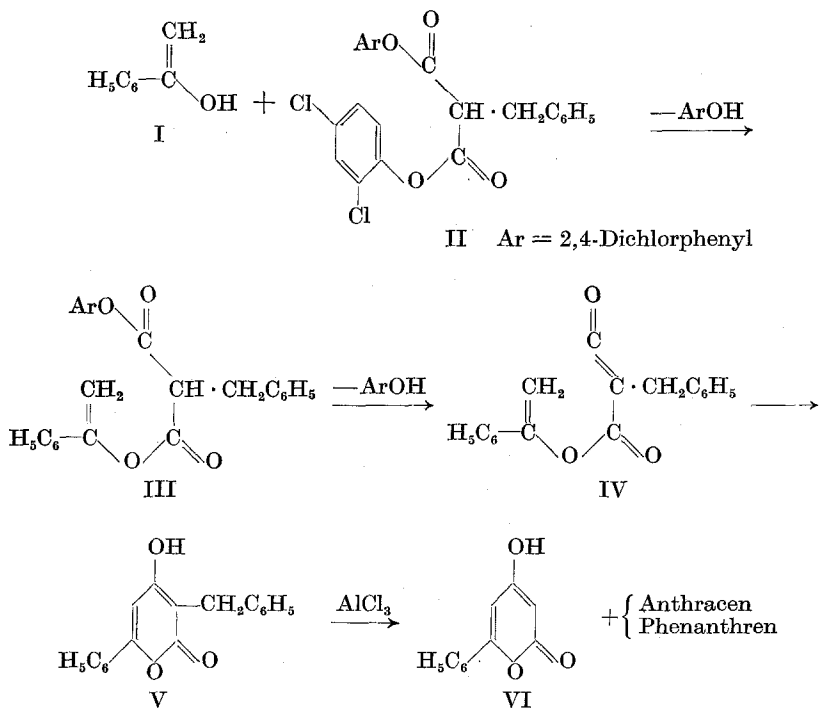
² Mh. Chem. **87**, 212 (1956).

³ *H. Junek* und *E. Ziegler*, Mh. Chem. **87**, 218 (1956).

Von Interesse ist ferner, daß Malonsäure-bis-(halogenphenol)-ester relativ schwer einer Cyclisierung mittels AlCl_3 zugänglich sind. Bekanntlich entstehen hierbei auch Derivate des 4'-Hydroxy-(1,2-pyrano-5',6':3,4)-cumarins, deren Bildung mit einer Reaktion zwischen den 4-Hydroxycumarinen und intermediär entstehenden Ketenestern⁴ erklärt wird. Als Ursache dieser gehemmten Reaktion kann die Wirkung der m-ständigen Halogene auf die der Estergruppierung benachbarten o-ständigen Wasserstoffatome angesehen werden.

Von diesen Beobachtungen ausgehend, haben wir Versuche mit Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester⁵ II, der sowohl eine geringe „Eigencyclisierungstendenz“ als auch die erwähnte „Benzylgruppen-Instabilität“ gegenüber AlCl_3 aufweist, angestellt. Diese Versuche bezweckten, die „Ketenester-Theorie“, die sich bisher als Arbeitshypothese recht brauchbar erwies, auf ihre weitere Anwendbarkeit zu überprüfen.

Beim Erhitzen von Arylalkylketonen mit dem Ester II auf 250° haben wir Derivate des 3-Benzyl-6-phenyl-pyrone-(2,4) erhalten und diese dann mit Hilfe von AlCl_3 entbenzyliert.



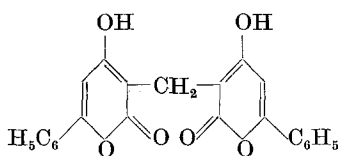
⁴ E. Ziegler und H. Junek, Mh. Chem. **86**, 506 (1955).

⁵ Dieser Ester wurde uns dankenswerterweise von der Firma J. R. Geigy A. G. (Basel) zur Verfügung gestellt.

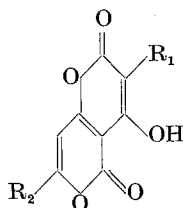
Im Falle des Acetophenons bildete sich 3-Benzyl-6-phenyl-pyranon-(2,4) V (53%), dessen Konstitution durch Überführung in das bereits bekannte 6-Phenyl-pyranon-(2,4)^{6, 7} VI (4-Hydroxy-6-phenyl-2-pyron) sichergestellt wurde. Die Verbindung V ließ sich analog aus Benzoylacetone synthetisieren, wobei allerdings eine Abspaltung des Restes COCH_3 erfolgt sein muß.

Bei der Aufarbeitung des durch Entbenzylierung gewonnenen Pyronons VI konnte ein in Lauge unlösliches Produkt isoliert werden, das sich als Gemisch von Anthracen und Phenanthren erwies. Diese Stoffe mußten durch eine Stabilisierung der bei diesem Crackprozeß intermediär sich bildenden Benzyliden-Reste entstanden sein.

Das chemische Verhalten des 4-Hydroxy-6-phenyl-2-pyrone VI erinnert stark an das des 4-Hydroxycumarins. Es ließ sich z. B. glatt mit Formalin zum 3,3'-Methylen-bis-(4-hydroxy-6-phenyl-2-pyron)⁸ VII kondensieren. Eine weitere Analogie ergab sich aus der Reaktion von VI mit dem Ester II zum 3'-Benzyl-4'-hydroxy-(pyrono-[5',6':3,4]-6-phenyl-2-pyron) VIII (63%), das zu IX (69%) abgebaut werden kann. Die Verbindung IX ließ sich aber, wenn auch in geringerer Menge, direkt aus VI mit Malonyl-



VII



VIII $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$
 IX $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$
 X $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$

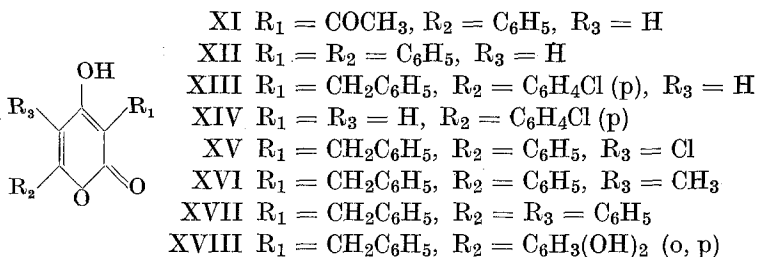
chlorid bzw. Malonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester synthetisieren. Mit Essigsäureanhydrid und etwas konz. H_2SO_4 reagierte VI zur ebenfalls schon bekannten Dehydrobenzoyl-essigsäure^{6, 7} XI, die sich in minimaler Ausbeute auch beim Erhitzen von Acetophenon mit Malonsäure-diphenylester bildete. In diesem Falle dürfte die Dehydrobenzoyl-essigsäure XI durch Hydrolyse des primär entstehenden Pyrono-pyrone IX entstanden sein, eine Reaktion, die auch in der 4-Hydroxycumarin-Chemie⁴ bekannt ist.

⁶ F. Arndt, B. Eistert, H. Scholz und E. Aron, Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 2373 (1936).

⁷ K. Balenovič und D. Sunko, Mh. Chem. **79**, 1 (1948).

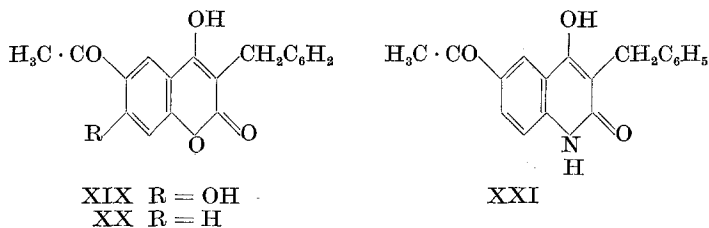
⁸ Diese, dem Dicumarol verwandte Verbindung besitzt keine blutgerinnungshemmende Wirkung, wie in der pharmakologischen Abteilung der J. R. Geigy A. G. (Basel) festgestellt worden ist.

Weniger glatt verlief die Umsetzung zwischen Acetophenon und Phenylmalonsäure-diphenylester, da die Eigencyclisierungstendenz dieses Esters auch die Bildung von 3-Phenyl-4-hydroxycumarin zur Folge hat. Das gewünschte 3,6-Diphenyl-4-hydroxy-2-pyron XII bildete sich deshalb nur in geringer Ausbeute (18%).



Weitere Versuche mit Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester II zeigten jedoch gute Ergebnisse. So reagierte p-Chloracetophenon zu 3-Benzyl-4-hydroxy-6-(p-chlorphenyl)-2-pyron XIII (61%). Auch hier gelang die Entbenzylierung zu XIV leicht (74%). ω -Chlor-acetophenon lieferte erwartungsgemäß 3-Benzyl-4-hydroxy-5-chlor-6-phenyl-2-pyron XV (45%). Auch Propiophenon war dieser Reaktion zugänglich; es bildete sich 3-Benzyl-4-hydroxy-5-methyl-6-phenyl-2-pyron XVI (68%). Analog verlief die Synthese des 3-Benzyl-4-hydroxy-5,6-diphenyl-2-pyrons XVII (40%) aus Desoxy-benzoin. Triacetsäure-lacton gab in 70% das Pyrono-pyron X.

Komplizierter gestalteten sich Versuche mit 2,4-Dihydroxy-acetophenon, das zwittrhaft reagierte. Nur in geringer Menge fiel das zu erwartende 3-Benzyl-4-hydroxy-6-(2',4'-dihydroxy-phenyl)-2-pyron XVIII (13%) an, das seiner Struktur nach ein Triacetat gab. Als Hauptprodukt bildete sich das Cumarinderivat XIX, das naturgemäß nur die Bildung eines Diacetates erlaubte. Die Feinstruktur dieser Verbindung wäre auf Grund zweier verschiedener Ringschlußmöglichkeiten noch zu klären.



p-Hydroxyacetophenon gab ebenfalls ein Cumarin (XX, 13%), wie aus der Anwesenheit eines einzigen acetylierbaren Hydroxyls zu schließen ist. Das aus p-Aminoacetophenon anfallende Produkt zeigte einen so hohen

Schmp. (317°), daß an das Vorliegen des 3-Benzyl-4-hydroxy-6-acetylcarbostyrils XXI gedacht werden kann.

Auch verschiedene cyclische Ketone sind der hier besprochenen Reaktion zugänglich; darüber soll demnächst berichtet werden.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der J. R. Geigy A. G. (Basel) durchgeführt, wofür wir danken.

Experimenteller Teil

1) *3-Benzyl-4-hydroxy-6-phenyl-2-pyron V*: 6 g Acetophenon und 12 g Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester II werden 2½ Stdn. lang unter Rückfluß auf 250° erhitzt. Nach dem Erkalten wird zuerst mit Petroläther, dann mit Benzol angerieben. Ausbeute 3,5 g = 50% d. Th. Aus Tetrachloräthan oder Nitrobenzol Nadeln vom Schmp. 253—254°.

C₁₈H₁₄O₃. Ber. C 77,68, H 5,07. Gef. C 78,02, H 5,30.

Durch 2stdg. Kochen mit Acetanhydrid entsteht *3-Benzyl-4-acetoxy-6-phenyl-2-pyron*. Aus Cyclohexan Nadeln vom Schmp. 122—123°.

C₂₀H₁₆O₄. Ber. C 74,98, H 5,03. Gef. C 75,21, H 5,18.

2) *4-Hydroxy-6-phenyl-2-pyron VI⁶, 7*: 4,4 g 3-Benzyl-4-hydroxy-6-phenyl-2-pyron V werden mit 8,2 g AlCl₃ 10 Min. auf 160° erhitzt. Nach Zersetzen der Schmelze löst man aus Lauge um, wobei ein darin unlöslicher Anteil hinterbleibt (Anthracen und Phenanthren). Aus Nitrobenzol Platten vom Schmp. 245°. Ausbeute 1,6 g = 53% d. Th.

C₁₁H₈O₃. Ber. C 70,20, H 4,28. Gef. C 70,35, H 4,51.

Der in Natronlauge unlösliche Rückstand wird vorerst sublimiert, dann nach der Vorschrift von A. Winterstein und K. Schön⁹ an Al₂O₃ chromatographiert. Das so abgetrennte Anthracen ließ sich charakterisieren:

a) Durch Molekulargewichtsbestimmung in Naphthalin.

Ber. 178. Gef. 172, 178.

b) Durch Oxydation zu Anthrachinon.

c) Durch Reduktion zu Anthracendihydrid.

C₁₄H₁₂. Ber. C 93,28, H 6,71. Gef. C 93,42, H 6,68.

Phenanthren konnte nicht rein erhalten werden.

3) *3,3'-Methylen-bis-(4-hydroxy-6-phenyl-2-pyron) VII*: 0,4 g 4-Hydroxy-6-phenyl-2-pyron VI werden in 10 ml einer heißen Mischung von Alkohol-Eisessig (1 : 1) gelöst und dann 5 ml Formalin zugesetzt. Nach kurzer Zeit fällt VII kristallin an. Aus Chlorbenzol oder Xylol Balken, aus Dioxan-Wasser Nadeln vom Schmp. 262—263°.

C₂₃H₁₆O₆. Ber. C 71,12, H 4,15. Gef. C 71,16, H 4,35.

4) *3'-Benzyl-4'-hydroxy-6-phenyl-(1,2-pyrono-[5',6'] : 3,4]-pyron-[2]) VIII*: 0,6 g 4-Hydroxy-6-phenyl-2-pyron VI werden mit 1,6 g Malonester II 1 Stde. auf 250° erhitzt. Die nach Erkalten kristallin erstarrende Masse läßt sich gut mit Benzol und Alkohol anreiben. Ausbeute 0,7 g = 63% d. Th. Aus

⁹ Z. physiol. Chem. **230**, 146, 158¹⁰ (1934).

¹⁰ Mit H. Vetter.

Eisessig kristallisiert VIII in Platten, aus Toluol in Lanzetten vom Schmp. 252—253°. In Dioxan-Alkohol dunkelrote FeCl_3 -Reaktion.

$\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{O}_5$. Ber. C 72,82, H 4,07. Gef. C 72,82, H 4,03.

5) 4'-Hydroxy-6-phenyl-(1,2-pyrone-[5',6' : 3,4]-pyrone-[2]) IX:

a) Aus Acetophenon (4,8 g) und Malonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester (15,4 g). Nach Erhitzen der Komponenten auf 250° (30 Min.) wird das Rohprodukt mit Alkohol und Benzol angerieben und dann der Vakuumsublimation unterworfen. Aus Eisessig, Chlorbenzol, Xylol oder Dioxan-Wasser Nadeln vom Schmp. 249—250°. Ausbeute 1 g = 9% d. Th.

b) Aus 4-Hydroxy-6-phenyl-2-pyron VI (0,5 g) und Malonylchlorid (1 ml). Die Ausgangsstoffe werden in 3 ml Tetrachloräthan gelöst und die Lösung 15 Min. auf 110° erhitzt. Die beim Abkühlen anfallenden Kristalle werden abgetrennt und auf die übliche Art gereinigt.

c) Aus VI (1 g) und Malonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester (2,5 g). Nach Erhitzen dieses Gemisches auf 250° (1 Stde.) wird IX, wie oben beschrieben, isoliert.

d) Aus 3'-Benzyl-4'-hydroxy-6-phenyl-(1,2-pyrone-[5',6' : 3,4]-pyrone-[2]) (0,35 g) und AlCl_3 (0,4 g). Die Komponenten werden 5 Min. auf 160° erhitzt. In diesem Falle verläuft die Reaktion besonders glatt. Ausbeute 0,2 g = 69% d. Th. Schmp. 249—250°. In Dioxan-Alkohol dunkelrote FeCl_3 -Reaktion.

$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{O}_5$. Ber. C 65,62, H 3,14. Gef. C 65,27, H 3,22.

6) Dehydro-benzoylessigsäure XI: 1,2 g 4-Hydroxy-6-phenyl-pyron VI werden mit 10 ml Essigsäureanhydrid und 2 Tropfen konz. H_2SO_4 1 Stde. auf 140° erhitzt. Die nach dem Erkalten erstarrende Masse läßt sich aus Benzol bzw. Eisessig reinigen. Platten bzw. Balken vom Schmp. 170°. Diese Substanz entsteht auch bei mehrstündigem Erhitzen von Acetophenon (5 Mol) mit Malonsäure-diphenylester (2 Mol).

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_4$. Ber. C 67,82, H 4,37. Gef. C 67,98, 68,07, H 4,66, 4,57.

7) 3,6-Diphenyl-4-hydroxy-2-pyron XII: 6,6 g Phenylmalonsäure-diphenylester und 4,8 g Acetophenon werden 1 Stde. auf 250° erhitzt. Nach dem Anreiben mit Essigester wird das Rohprodukt zur Abtrennung des nebenher entstandenen 3-Phenyl-4-hydroxycumarins mit heißem Alkohol behandelt und der Rückstand (1 g = 18% d. Th.) aus Nitrobenzol kristallisiert. Plättchen vom Schmp. 312—313°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_3$. Ber. C 77,26, H 4,57. Gef. C 76,96, H 4,69.

Durch Behandeln mit Essigsäureanhydrid (2 Stdn. bei 100°) entsteht 3,6-Diphenyl-4-acetoxy-2-pyron vom Schmp. 140—141°. Nadeln aus Cyclohexan-Benzol.

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_4$. Ber. C 74,50, H 4,60. Gef. C 74,68, H 4,73.

8) 3-Benzyl-4-hydroxy-6-(p-chlorphenyl)-2-pyron XIII: Ein Gemisch von 4 g p-Chlor-acetophenon und 6 g Malonester II wird 1 Stde. auf 250° erhitzt und das kristallin anfallende Rohprodukt zuerst mit Petroläther, dann mit Benzol angerieben. Aus Tetrachloräthan verwachsene Kristalle (Balken) vom Schmp. 262—263°. Ausbeute 2,2 g = 61% d. Th.

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClO}_3$. Ber. C 69,12, H 4,19. Gef. C 69,04, H 4,38.

9) 4-Hydroxy-6-(p-chlorphenyl)-2-pyron XIV: Auf die übliche Art (5 Min. auf 160°) kann aus XIII (1 g) mit Hilfe von AlCl_3 (1,6 g) XIV erhalten werden. Nach Zersetzen und Umfällen aus Lauge wird aus verd. Alkohol unter

Zusatz von Tierkohle kristallisiert. Ausbeute 0,55 g = 74% d. Th. Aus Nitrobenzol Spieße vom Schmp. 292° u. Zers.

$C_{11}H_8ClO_3$. Ber. C 59,34, H 3,16. Gef. C 59,39, H 3,35.

10) *3-Benzyl-4-hydroxy-5-chlor-6-phenyl-2-pyron XV*: Man erhitzt 1,5 g ω -Chlor-acetophenon und 2,4 g Malonester II 1 Stde. auf 250° und reibt nach dem Erkalten mit Petroläther oder Benzol und dann mit Alkohol an. Ausbeute 0,7 g = 45% d. Th. Aus Eisessig oder Toluol Balken vom Schmp. 201°.

$C_{18}H_{13}ClO_3$. Ber. C 69,12, H 4,19. Gef. C 69,19, H 4,18.

11) *3-Benzyl-4-hydroxy-5-methyl-6-phenyl-2-pyron XVI*: 2,7 g Propiophenon und 4,8 g Malonester II werden 30 Min. auf 250° und dann noch 30 Min. auf 280° erhitzt. Das Rohprodukt wird in Benzol gelöst und das gewünschte Pyron mit Petroläther gefällt. Aus Benzol bzw. Eisessig Platten vom Schmp. 162—163°. Ausbeute 2 g = 68% d. Th.

$C_{19}H_{16}O_3$. Ber. C 78,05, H 5,51. Gef. C 78,00, H 5,54.

12) *3-Benzyl-4-hydroxy-5,6-diphenyl-2-pyron XVII* (bearbeitet mit E. Nölken): 1 g Desoxy-benzoin wird mit 2,88 g Malonester II 90 Min. auf 200° erhitzt. Nach Anreiben des Rohproduktes verbleiben 0,7 g = 40% d. Th. an XVII. Aus Methanol Kristalle vom Schmp. 206—207°.

$C_{24}H_{18}O_3$. Ber. C 81,34, H 5,12. Gef. C 81,24, H 4,91.

13) *3'-Benzyl-4'-hydroxy-6-methyl-(pyrono-[5',6':3,4]-pyron-[2]) X*: Man erhitzt 0,63 g Triacetsäurelacton und 2,4 g Malonester II 20 Min. auf 250° und reibt die kristallin erstarrende Schmelze mit Benzol an. Ausbeute 1 g = 70% d. Th. Aus Nitrobenzol, Eisessig oder Dioxan flache Spieße vom Schmp. 225—226°. $FeCl_3$ -Reaktion in Dioxan-Alkohol violett.

$C_{16}H_{12}O_5$. Ber. C 67,60, H 4,25. Gef. C 67,62, H 4,37.

14) *3-Benzyl-4-hydroxy-6-(2',4'-dihydroxy-phenyl)-2-pyron XVIII*: Das durch Erhitzen von 1,5 g 2,4-Dihydroxy-acetophenon mit 2,4 g Malonester II auf 250° (30 Min.) erhaltene Reaktionsgemisch (1,2 g) (XVIII und XIX) wird mit Alkohol angerieben und dann in heißem Dioxan gelöst. Daraus kristallisiert XVIII, während XIX in Lösung bleibt. Aus Chlorbenzol quadratische Plättchen vom Schmp. 253—255°. Ausbeute 0,2 g = 13%. $FeCl_3$ -Reaktion violett.

$C_{18}H_{14}O_5$. Ber. C 69,67, H 4,54. Gef. C 69,78, H 4,53.

Bei der Acetylierung mit Acetanhydrid und Natriumacetat bildet sich ein Triacetat, das *3-Benzyl-4-acetoxy-6-(2',4'-diacetoxyphenyl)-2-pyron* vom Schmp. 162—163°. Aus Alkohol oder Benzol-Cyclohexan Spieße.

$C_{22}H_{20}O_8$. Ber. C 66,04, H 4,62. Gef. C 66,48, H 4,53.

15) *3-Benzyl-4,7-dihydroxy-6-acetylcumarin (XIX)?*: Das bei der Isolierung von XVIII anfallende Dioxan-Filtrat wird mit Wasser versetzt und der Niederschlag isoliert. Aus Amylacetat oder Eisessig Nadeln bzw. Balken vom Schmp. 250—251°. Mischschmp. mit XVIII 230°. Ausbeute 0,8 g = 50% d. Th.

$C_{18}H_{14}O_5$. Ber. C 69,70, H 4,54. Gef. C 70,09, H 4,71.

Die Acetylierung mit Acetanhydrid führt zu einem Diacetat, dem *3-Benzyl-4,7-diacetoxy-6-acetylcumarin*. Aus Benzol-Cyclohexan Spieße vom Schmp. 159—160°. $FeCl_3$ -Reaktion braunrot.

$C_{22}H_{18}O_7$. Ber. C 67,00, H 4,60. Gef. C 67,14, H 4,62.

16) *3-Benzyl-4-hydroxy-6-acetylcumarin* XX: 1,36 g p-Hydroxy-acetophenon werden mit 2,4 g Malonester II 1 Stde. auf 250° erhitzt. Nach Übergießen mit Benzol saugt man XX nach 30 Min. ab und reinigt aus Nitrobenzol. Große Platten vom Schmp. 277—278°; Ausbeute 0,2 g = 13% d. Th.

$C_{18}H_{14}O_4$. Ber. C 73,46, H 4,79. Gef. C 73,18, H 4,99.

Das auf die übliche Art gewonnene Acetat, das *3-Benzyl-4-acetoxy-6-acetylcumarin*, kristallisiert aus Essigester in Platten, aus Alkohol in Nadeln. Schmp. 184°.

$C_{20}H_{16}O_5$. Ber. C 71,42, H 4,79. Gef. C 71,68, H 4,72.

17) *3-Benzyl-4-hydroxy-6-acetyl-carbostyryl* (XXI)?: 1,1 g p-Amino-acetophenon und 1,7 g Malonester II werden 30 Min. auf 250° erhitzt, die anfallenden Kristalle mit Benzol angerieben und mit Alkohol gewaschen. Aus viel Nitrobenzol Platten vom Schmp. 316—317°.

$C_{18}H_{15}NO_3$. Ber. C 73,70, H 5,15. Gef. C 73,79, H 5,03.