

KARL-HEINZ BOLTZE und KARLHEINZ HEIDENBLUTH

Zur Synthese 3-substituierter 4-Hydroxy-pyrone-(2), II¹⁾

Substitutionsreaktionen am Triacetsäurelacton

Aus dem Institut für Pharmakologie der Universität Jena

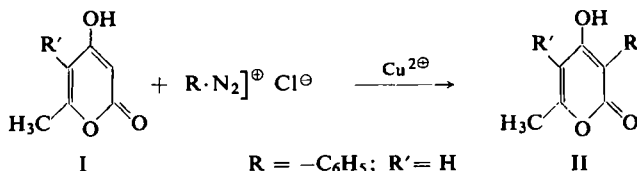
(Eingegangen am 27. Dezember 1958)

Am Triacetsäurelacton werden Substitutionsreaktionen in 3-Stellung durchgeführt. Bei der Einwirkung von Benzoldiazoniumchlorid entsteht das 3-Phenyl-Derivat; Aryl- bzw. Aryl-alkyl-carbinole und Aralkylhalogenide reagieren beim Zusammenschmelzen mit Triacetsäurelacton zu den entsprechenden 3-Substitutionsprodukten. Die C-3-Acylierung gelingt in Gegenwart von wasserfreiem Aluminiumtrichlorid.

Während sich die vorhergehende Arbeit¹⁾ mit dem Aufbau des 3-substituierten 4-Hydroxy-pyron-(2)-Ringes befaßte, wird hier über Versuche zur Einführung von Aryl-, Aralkyl- und Acyl-Resten in die 3-Stellung des bereits geschlossenen Ringes berichtet.

Reaktionen ähnlicher Art sind auf dem Cumaringebiet beschrieben worden, wie z. B. die MEERWEIN-SCHUSTER-Arylierung am Cumarin²⁾, die Kondensation von 4-Hydroxy-cumarin mit Aralkylhalogeniden³⁾ oder Aryl-alkyl-carbinolen⁴⁾ und die C-3-Acylierung des 4-Hydroxy-cumarins in Gegenwart basischer⁵⁾ oder saurer Katalysatoren⁶⁾.

Als Ausgangssubstanz für unsere Versuche diente das Triacetsäurelacton (I, R' = H). Es zeigte sich, daß bei der Umsetzung dieser Verbindung mit Benzoldiazoniumchlorid unter den Bedingungen der MEERWEIN-SCHUSTER-Arylierung die Azokupplungsreaktion überwiegt, die zu dem Benzolazo-triacetsäurelacton von J. N. COLLIE⁷⁾ führt; das 3-Phenyl-Derivat entsteht dabei zu 10% d. Th.⁸⁾



Die Umsetzung des Triacetsäurelactons mit Aryl- bzw. Aryl-alkyl-carbinolen (IIIa) oder Aralkylhalogeniden (IIIb) nach dem nachfolgenden Schema führt durch Zusammenschmelzen der Komponenten zu den Verbindungen II. Die Carbinole

1) I. Mitteil.: K.-H. BOLTZE und K. HEIDENBLUTH, Chem. Ber. 91, 2849 [1958].

2) H. MEERWEIN, E. BUCHNER und K. VAN EMSTER, J. prakt. Chem. [2] 152, 237 [1939].

3) C. H. SCHROEDER, E. D. TITUS und K. P. LINK, J. Amer. chem. Soc. 79, 3291 [1957].

4) E. ENDERS, Angew. Chem. 69, 481 [1957].

5) H. R. EISENHAEUER und K. P. LINK, J. Amer. chem. Soc. 75, 2044 [1953].

6) A. ROBERTSON und Mitarb., J. chem. Soc. [London] 1950, 903.

7) J. chem. Soc. [London] 59, 607 [1891].

8) K. HEIDENBLUTH, Dissertat. Univ. Jena 1957.

chlorid und AlCl_3 in Nitrobenzol die Dehydracetsäure in 50-proz. Ausb. erhalten werden.

Im IR-Spektrum¹⁰⁾ der 3-Diphenylmethyl- und 3-Triphenylmethyl-Derivate zeigt sich ein Ansteigen des schon erwähnten hypsochromen Effekts bei 3-Substitution¹⁾ mit wachsender Raumerfüllung des Substituenten. Die Ringschwingung zwischen 1569 und 1596/cm macht hierbei eine Ausnahme (Tab. 2).

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Reinigung von Triacetsäurelacton: Das verwendete Triacetsäurelacton wurde zur Entfernung der letzten Reste von Dehydracetsäure zunächst aus Nitrobenzol und darauf aus Wasser unter Zusatz von A-Kohle umkristallisiert. Das so gereinigte Produkt schmilzt bei 188°.

a) Meerwein-Schuster-Arylierung

3-Phenyl-4-hydroxy-6-methyl-pyron-(2): Zu einer auf +5° gekühlten Suspension von 19 g *Triacetsäurelacton* (0.15 Mol) und 53 g krist. Natriumacetat in 90 ccm Aceton gibt man unter Rühren die Diazoniumsalzlösung aus 14 g *Anilin* (0.15 Mol) in 75 ccm 25-proz. Salzsäure und 11 g NaNO_2 in 22 ccm Wasser. Darauf setzt man 5 g CuCl_2 zu, erwärmt auf 30° und rührt noch 2 Stdn. bei dieser Temperatur. Nach Vertreiben des Acetons i. Vak. saugt man ab, verrührt den Filterkuchen mit warmer Natriumcarbonatlösung und saugt den ungelösten Teil ab (*Benzolazo-triacetsäurelacton*). Aus dem Filtrat gewinnt man durch Ansäuern 3 g *3-Phenyl-4-hydroxy-6-methyl-pyron-(2)* vom Schmp. 248° (Lit.¹⁾: 248°). Ausb. 10% d. Th.

b) *Umsetzung von Triacetsäurelacton mit Carbinolen:* Äquimolare Mengen von *Triacetsäurelacton* und *Carbinol* (IIIa) werden gut verrieben und im Ölbad ca. 30 Min. auf 150 bis 160° erhitzt. Nach dem Erkalten fällt man aus kalter 2 n NaOH um und reinigt durch Kristallisation (s. Tab. 3).

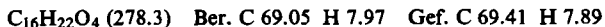
c) *Umsetzung von Triacetsäurelacton mit Aralkylhalogeniden:* Äquimolare Mengen der Komponenten werden im Ölbad 1 Stde. auf 180–190° erhitzt. Nach dem Abkühlen fällt man unter Zusatz von Äther aus 2 n NaOH um und reinigt durch Kristallisation (s. Tab. 3).

d) Friedel-Crafts-Reaktion

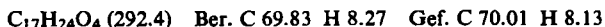
Dehydracetsäure: Einer Lösung von 12.6 g *Triacetsäurelacton* (0.1 Mol) und 33 g AlCl_3 in 80 ccm Nitrobenzol läßt man unter Rühren bei Raumtemperatur 8 g *Acetylchlorid* (0.1 Mol) zutropfen und erwärmt anschließend 2 Stdn. auf 60°. Nach dem Abkühlen gießt man auf Eis/Salzsäure, saugt das ausgefallene *Triacetsäurelacton* ab und extrahiert die organische Phase nach Zusatz von Äther mit 2 n NaOH. Durch Ansäuern gewinnt man 8.4 g *Dehydracetsäure* vom Schmp. 112°. Ausb. 50% d. Th., bez. auf eingesetztes *Triacetsäurelacton*, bzw. 60% d. Th., bez. auf umgesetztes *Triacetsäurelacton*.

e) Synthesen mit substituierten Malonsäure-dichloriden

[α -Phenyl- n -propyl-]-malonsäure-diäthylester: Aus 1-Brom-1-phenyl-propan und Na-Malonester nach üblichem Verfahren. Sdp._{0.4} 125°, Ausb. 67% d. Th.



[α -Phenyl- β -methyl-propyl-]-malonsäure-diäthylester: Aus 1-Brom-2-methyl-1-phenyl-propan und Na-Malonester nach üblichem Verfahren. Sdp._{0.5} 135°, Ausb. 50% d. Th.



¹⁰⁾ Aufgenommen im Institut f. Physikalische Chemie d. Univ. Jena durch Herrn Dipl.-Phys. H. FISCHER mit Zeiß UR 10.

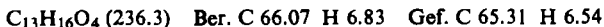
Tab. 3. Übersicht über die dargestellten Verbindungen des Typs II

R	II	R'	Darst.- Methode	Ausb. in % d. Th.	Umkrist. aus	Schmp. °C	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysendaten C H
-C ₆ H ₅		-H	a	10	Äthanol	248	bereits beschrieben ¹⁾	
-CH(C ₆ H ₅) ₂		-H	b	67	Xylol/CCl ₄	215	C ₁₉ H ₁₆ O ₃ (292.3)	Ber. 78.06 5.52 Gef. 77.97 5.89
-C(C ₆ H ₅) ₃		-H	b	61	Xylol/CCl ₄	212	C ₂₃ H ₂₀ O ₃ (368.4)	Ber. 81.50 5.47 Gef. 81.20 5.61
-Xanthrydyl		-H	b	20	Toluol	256	C ₁₉ H ₁₄ O ₄ (306.3)	Ber. 74.50 4.61 Gef. 74.39 4.68
-HC CH(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅		-H	b e	10 75	Äthanol	172	C ₁₆ H ₁₈ O ₃ (258.3)	Ber. 74.40 7.03 Gef. 74.25 7.12
-CH ₂ -C ₆ H ₅		-H	c	8	Äthanol	168	bereits beschrieben ¹⁾	
-CH ₂ -C ₁₀ H ₇		-H	c	6	Toluol	220	C ₁₇ H ₁₄ O ₃ (266.3)	Ber. 76.67 5.30 Gef. 76.12 5.40
-CO-CH ₃		-H	d	50	—	112	bereits beschrieben	
-HC C ₂ H ₅ C ₆ H ₅		-CO ₂ C ₂ H ₅	e	18	Äthanol	78	C ₁₈ H ₂₀ O ₃ (316.3)	Ber. 68.35 6.37 Gef. 68.32 6.20
-HC C ₂ H ₅ C ₆ H ₅		-CO ₂ H	e	78	Äthanol	214	C ₁₆ H ₁₆ O ₅ (288.3)	Ber. 66.66 5.60 Gef. 66.48 5.70
-HC C ₂ H ₅ C ₆ H ₅		-H	e	35	Äthanol	168	C ₁₃ H ₁₆ O ₃ (244.3)	Ber. 73.74 6.60 Gef. 74.22 6.72
-HC CH(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅		-CO ₂ C ₂ H ₅	e	15	Äthanol	103	C ₁₉ H ₂₂ O ₅ (330.4)	Ber. 69.07 6.71 Gef. 68.93 6.89
-HC CH(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅		-CO ₂ H	e	66	Äthanol	208	C ₁₇ H ₁₈ O ₅ (302.3)	Ber. 67.54 6.00 Gef. 67.33 6.04

[α -Phenyl-*n*-propyl]-malonsäure: Verseifung des Esters nach der Methode von W. WISLICENUS¹¹⁾. Die Verbindung kristallisiert mit 1 Mol. Wasser, das ohne Zersetzung der Säure nicht entfernt werden konnte. Schmp. 72°, Ausb. 78% d. Th.



[α -Phenyl- β -methyl-propyl]-malonsäure: Verseifung des Esters analog. Die Verbindung kristallisiert mit 1 Mol. Wasser, das auch bei 8tägigem Aufbewahren über P₂O₅ i. Vak. nicht vollständig abgegeben wurde. Schmp. 128°, Ausb. 64% d. Th.



[α -Phenyl-*n*-propyl]-malonsäure-dichlorid: Die mit einem Mol. Wasser kristallisierende Säure wird portionsweise und unter Eiskühlung in überschüss. Thionylchlorid eingetragen und das Gemisch 3 Tage auf 50° erwärmt. Sdp.₁₂ 148°, Ausb. 92% d. Th.

[α -Phenyl- β -methyl-propyl]-malonsäure-dichlorid: Darstellung analog. Sdp.₁₂ 152°, Ausb. 65% d. Th.

Die Umsetzung der Säurechloride mit Acetessigester erfolgte ebenso wie die Verseifung der 5-Carbäthoxygruppe und die Decarboxylierung der erhaltenen Carbonsäuren gemäß den bereits beschriebenen Methoden¹⁾.

¹¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 27, 1093 [1894].

KARL-HEINZ BOLTZE und KARLHEINZ HEIDENBLUTH¹⁾

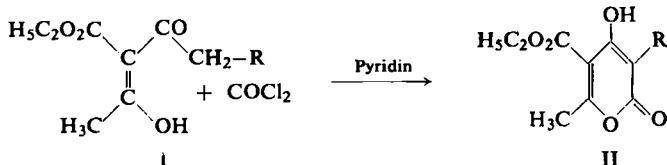
Zur Synthese 3-substituierter 4-Hydroxy-pyrone-(2), III²⁾

Reaktionen mit Phosgen

Aus dem Institut für Pharmakologie der Universität Jena
(Eingegangen am 27. Dezember 1958)

Bei der Einwirkung von Phosgen auf Arylacetyl-acetessigester in Gegenwart von Pyridin entstehen nicht die erwarteten 3-substituierten 4-Hydroxy-pyrone-(2), sondern die cyclischen Kohlensäureester der Dienolformen der Arylacetyl-acetessigester.

Im Hinblick auf die Kondensation von Acetessigester mit monosubstituierten Malonsäure-dichloriden zu 4-Hydroxy-pyron-(2)-Derivaten³⁾ lag es nahe anzunehmen, daß C-Arylacetyl-acetessigester mit Phosgen in analoger Weise reagieren würden:



¹⁾ Teil der Dissertat. K. HEIDENBLUTH, Univ. Jena 1957.

²⁾ II. Mitteil.: K. H. BOLTZE und K. HEIDENBLUTH, Chem. Ber. 92, 982 [1959], vorstehend.

³⁾ K.-H. BOLTZE und K. HEIDENBLUTH, Chem. Ber. 91, 2849 [1958].